

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RENATA ROBL IMOTO

INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA GRAVIDADE DA
DERMATITE ATÓPICA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

CURITIBA

2016

Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Renata Robl Imoto

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

“INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,

Área de Concentração em *Dermatologia Pediátrica*.

Área Específica *Medicina*

Curitiba, 11 de Outubro de 2016

Vânia Oliveira de Carvalho

Professora Doutora Vânia Oliveira de Carvalho
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.
Presidente da Banca Examinadora

D. S.

Professora Doutora Débora Carla Chong e Silva
Professora Adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Paraná-PUC-PR; *Primeira Examinadora*.

Rosana Marques Pereira

Professora Doutora Rosana Marques Pereira
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná; *Segunda Examinadora*.

Mônica Nunes Lima Cat

Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat
Professora Associada do Departamento de Pediatria da UFPR.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR.

RENATA ROBL IMOTO

INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA GRAVIDADE DA
DERMATITE ATÓPICA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Dermatologia Pediátrica.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Vânia Oliveira de Carvalho.

Co-orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho.

CURITIBA

2016

Dedico esta dissertação à minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço meu marido Dennis Kokubo Imoto, meu companheiro de vida, que me deu apoio especialmente nas horas difíceis, vibrou junto comigo nos momentos de alegrias e esteve sempre ao meu lado.

Aos meus pais Ilmar Francisco Robl e Maria Clara Rigoni Robl, pelo carinho, paciência e incentivo. Vocês são responsáveis por grande parte desta conquista.

Aos meus queridos irmãos, Marcela Robl e Diogo Robl, pela compreensão, apoio e incentivo constante durante esta caminhada.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Vânia Oliveira de Carvalho, a quem considero uma amiga, por ter um papel fundamental em minha formação em Dermatologia Pediátrica e pelo incentivo no decorrer deste trabalho e na minha carreira acadêmica.

À Prof^a. Dr^a. Leide Parolin Marinoni, por quem tenho admiração e respeito por todos estes anos de dedicação e amor aos pacientes da Dermatologia Pediátrica deste hospital.

À Prof^a. Dr^a. Kerstin Taniguchi Abagge, Vice-Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, por quem eu tenho grande admiração.

À Prof^a. Dr^a. Mônica Nunes Lima, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, o meu agradecimento pela confiança e pelo auxílio na análise estatística deste estudo.

Ao Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

À minha querida amiga e madrinha Marjorie Uberlurk, um exemplo de pessoa e de médica que me incentivou à pesquisa.

A todas as especializadas e amigas do Serviço de Dermatologia Pediátrica, um especial agradecimento, pelo apoio e pela ajuda no atendimento clínico dos participantes do estudo.

A toda a equipe do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, pelo auxílio na realização do teste cutâneo alérgico de leitura imediata.

A todas as crianças e famílias que participaram deste estudo e tornaram possível a realização de um sonho.

,

.

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele, de caráter recidivante e crônico. O diagnóstico é clínico e a gravidade da doença pode ser avaliada por um índice de pontuação, o SCORAD. Existem evidências de que baixos níveis sanguíneos de vitamina D (VD) em pacientes com DA estão relacionados com maior gravidade da doença. Assim a sua suplementação seria uma possibilidade terapêutica. **Objetivo:** Avaliar a influência da suplementação de VD na gravidade da DA. **Métodos:** Estudo do tipo antes e depois, com coleta de dados prospectiva, com menores de 14 anos, atendidos entre janeiro de 2014 e janeiro de 2016. A gravidade da doença foi determinada pelo índice SCORAD e classificada como leve (pontuação < 25), moderada (≥ 25 à ≤ 50) ou grave (> 50). Os valores séricos de VD foram classificados como: suficientes (≥ 30 ng/mL), insuficientes (29 a 21 ng/mL) e deficientes (≤ 20 ng/mL). Participantes com deficiência receberam 50.000 UI de VD por semana, durante 4 semanas; enquanto os com insuficiência receberam 15.000 UI por semana, durante 4 semanas. A dose de manutenção da medicação, para todos os indivíduos com níveis inadequados foi de 15.000 UI por semana, durante 2 meses, totalizando 3 meses de tratamento. Todos foram submetidos ao teste cutâneo alérgico de leitura imediata. Após a suplementação vitamínica, os participantes foram reavaliados clínica e laboratorialmente. As variáveis categóricas foram tratadas com distribuição de frequências. Utilizado teste exato de Fisher, Qui-quadrado de Pearson e Qui-quadrado de Pearson para tendências lineares e o teste de regressão logística multivariada. O nível de significância mínimo adotado foi de 5%. **Resultados:** Cento e cinquenta e dois participantes preencheram os critérios de inclusão, dos quais 89 (58,5%) eram meninas. As avaliações ocorreram em todas as estações do ano. Quarenta e duas (27,6%) crianças usavam filtro solar diariamente. Foi diagnosticada DA leve, moderada e grave em 90 (59,2%), 36 (23,6%) e 26 (17,2%) participantes, respectivamente. A deficiência de VD ocorreu em 50 participantes (32,9%), níveis insuficientes de VD foram encontrados em 66 (43,4%), e em 36 (23,7%) crianças os níveis de VD foram suficientes. Os níveis médios de VD foram respectivamente de $24,9 \pm 6,3$ ng/mL na DA leve, $23,8 \pm 7,5$ ng/mL na moderada e $22,4 \pm 8,4$ ng/mL na grave. Os participantes com níveis vitamínicos suficientes apresentavam valores de SCORAD mais baixos, ou seja, tinham menor gravidade da DA ($p < 0,01$). Cento e dezesseis participantes (76,3%) com níveis insuficientes e deficientes de VD, receberam suplementação da vitamina e após 3 meses de suplementação os valores de VD desse grupo foram significativamente mais elevados (35,9 ng/mL) em comparação com os níveis iniciais (23,7 ng/mL; $p < 0,001$). Ao mesmo tempo, foi observada uma redução no índice SCORAD (19,4 antes da suplementação *versus* 12,3 após a suplementação; $p < 0,001$). Crianças do sexo feminino tiveram menor resposta ($p = 0,02$) com a suplementação de VD na diminuição da gravidade da DA. O teste cutâneo alérgico de leitura imediata foi positivo em 55 casos (36,1%). A sensibilização alérgica presente não teve relação estatística com a gravidade da DA ($p = 0,56$). **Conclusões:** Níveis de VD foram deficientes ou insuficientes em 76,3% das crianças. Os participantes com níveis vitamínicos suficientes tinham DA mais leve, pelo SCORAD. Houve melhora dos níveis séricos de VD dos participantes com DA após a suplementação vitamínica e a suplementação de VD promoveu melhora da gravidade da DA. A sensibilização alérgica não teve relação com os níveis séricos de VD ou com a gravidade da doença.

Palavras-chave: Dermatite atópica, vitamina D, hipersensibilidade.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease, with a recurrent and chronic nature. Diagnosis is clinical and the disease severity can be assessed by a scoring index, SCORAD. There is evidence that low blood levels of vitamin D (VD) in patients with AD are related to greater severity of the disease. Thus, the supplementation would be a therapy option. **Objective:** To assess the influence of VD supplementation on the severity of AD. **Methods:** study type before and after, with prospective data collection, with children under 14 evaluated between January 2014 and January 2016. The severity of the disease was determined by the SCORAD index and was classified as mild (score <25), moderate (≥ 25 à ≤ 50) and severe (> 50). Serum VD values were classified as sufficient (≥ 30 ng/mL), insufficient (29-21ng/ml) and deficient (≤ 20 ng/mL). Participants with deficient levels received 50,000 IU of VD per week for 4 weeks; while those with insufficient levels received 15,000 IU per week, for 4 weeks. The maintenance dose for all subjects with inadequate levels was 15,000 IU per week for 2 months, a total treatment of 3 months. All participants underwent skin prick allergy test. After vitamin supplementation, participants were reevaluated both clinically and with new laboratory levels. Categorical variables were treated with frequency distribution. Fisher's exact test, chi-square test, chi-square test for linear trends and multivariate logistic regression test were used. The minimum level of significance was 5%. **Results:** One hundred and fifty-two participants met the inclusion criteria, of which 89 (58.5%) were girls. Assessments occurred in all seasons. Forty-two (27.6%) children used sunscreen daily. AD was diagnosed as mild, moderate and severe in 90 (59.2%), 36 (23.6%) and 26 (17.2%) participants, respectively. VD deficiency occurred in 50 subjects (32.9%), insufficient levels were found in 66 (43.4%), and 36 (23.7%) children had sufficient levels. Mean levels of VD were respectively 24.9 ± 6.3 ng/ml in mild AD, 23.8 ± 7.5 ng/ml in moderate and 22.4 ± 8.4 ng/ml in severe. Participants with sufficient vitamin levels had lower SCORAD values, therefore less severe AD ($p < 0.01$). One hundred and sixteen participants (76.3%) with insufficient and deficient levels of VD received the vitamin, and, after 3 months of supplementation, the VD values of this group were significantly higher (35.9 ng/mL) compared to baseline levels (23.7 ng/ml; $p < 0.001$). At the same time, a decrease in the SCORAD index (19.4 before supplementation *versus* 12.3 after; $p < 0.001$) was observed. Female children had lower response to supplementation of VD in reducing the severity of AD ($p = 0.02$). The skin prick allergy test was positive in 55 cases (36.1%). Allergic sensitization was not statistically related to the severity of AD ($p = 0.56$). **Conclusions:** VD levels were deficient or insufficient in 76.3% of children. Participants with sufficient vitamin levels had milder AD by SCORAD. Vitamin D supplementation led to an increase in serum VD levels in the participants, as well as to an improvement in AD severity. Allergic sensitization was not related to serum levels of VD or the severity of the disease.

Keywords: atopic dermatitis, vitamin D, hypersensitivity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - PLACA ERITEMATOSA COM PÁPULAS E CROSTAS HEMÁTICAS NA FOSSA CUBITAL	26
FIGURA 2 - LESÕES ERITEMATOSAS NO TRONCO POSTERIOR E MEMBROS INFERIORES DE PACIENTE PRÉ-ESCOLAR. HÁ PRESENÇA DE CROSTAS HEMÁTICAS E SINAIS DE ESCORIAÇÃO DEVIDO AO PRURIDO CARACTERÍSTICO DA DOENÇA.	26
FIGURA 3 - DERMATITE ATÓPICA NA FACE DE UM LACTENTE DE 10 MESES, COM EDEMA E EXSUDAÇÃO, POUPANDO A REGIÃO PERIORAL, TÍPICA NESTA IDADE.	27
FIGURA 4 - PLACAS ERITEMATOSAS E XEROSE NAS ÁREAS POPLÍTEAS, CARACTERÍSTICAS EM CRIANÇAS NA FASE PRÉ PUBERAL COM DERMATITE ATÓPICA.....	28
FIGURA 5 - ÁREAS DE LIQUENIFICAÇÃO EM EXTREMIDADES DE MEMBROS COM HIPERLINEARIDADE PALMAR E ACENTUAÇÃO DOS SULCOS DA PELE, EM PACIENTE COM DERMATITE ATÓPICA CRÔNICA.	28
FIGURA 6 - XEROSE, DESCAMAÇÃO E ERITEMA NOS MEMBROS DE ADOLESCENTE COM DERMATITE ATÓPICA	29
FIGURA 7 - A- INFECÇÃO ESTAFILOCÓCICA NA DERMATITE ATÓPICA EM FACE , CARACTERIZADA POR ERITEMA, EDEMA, FISSURAS, EXSUDAÇÃO E CROSTAS MELICÉRICAS. B - LESÃO EM PREGA CUBITAL RECOBERTA POR CROSTA MELICÉRICA.....	33
FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA REGRA DOS NOVE PARA CÁLCULO DO SCORAD. OS VALORES APRESENTADOS NOS PARÊNTESES SÃO PARA O CÁLCULO EM PACIENTES MENORES DE DOIS ANOS.....	36
FIGURA 9 - PACIENTE DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFPR COM ACOMETIMENTO DA REGIÃO POPLÍTEA	

(FIGURA A) E PUNHOS (FIGURA B), COM DERMATITE ATÓPICA LEVE.	37
FIGURA 10 - PACIENTE DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFRJ COM ACOMETIMENTO DE FACE (FIGURA A), TRONCO E MEMBROS COM DIAGNÓSTICO DE DERMATITE ATÓPICA GRAVE. PRESENÇA DE PRURIDO INTENSO (FIGURA B).....	38
FIGURA 11 - PRODUÇÃO DE VITAMINA D.....	40
FIGURA 12 - FLUXOGRAMA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	55
FIGURA 13 - FLUXOGRAMA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS E COMPLEMENTARES DOS PARTICIPANTES DURANTE A PESQUISA.	61
FIGURA 14 - TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA: APLICAÇÃO DOS EXTRATOS ALERGÊNICOS.....	64
FIGURA 15 - TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA: RESULTADO POSITIVO PARA O EXTRATO <i>DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS</i>	65
FIGURA 16 - FLUXOGRAMA DE SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D UTILIZADO PARA OS PARTICIPANTES.....	68
FIGURA 17 - FLUXO DE PARTICIPANTES DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E RESPOSTA CLÍNICA APÓS SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA.....	81

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - SINAIS MENORES DE ATOPIA OBSERVADOS NOS PARTICIPANTES COM DERMATITE ATÓPICA	74
GRÁFICO 2 - GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D	76
GRÁFICO 3 - NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM RELAÇÃO À PONTUAÇÃO INDIVIDUAL DE GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA (SCORAD)	76
GRÁFICO 4 - GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA PELO VALOR MEDIANO DO SCORAD DOS PARTICIPANTES ANTES E APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D	78
GRÁFICO 5 - CATEGORIAS CLÍNICAS PELO SCORAD ANTES E DEPOIS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D	78
GRÁFICO 6 - COMPARAÇÃO DA GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA E O RESULTADO DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA, NOS PARTICIPANTES SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D	79
GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS PARTICIPANTES EM CATEGORIAS DE GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D, APÓS SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA.....	80
GRÁFICO 8 - NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ANTES E APÓS SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA	80

LISTA DOS QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DERMATITE ATÓPICA	25
QUADRO 2 - FATORES DE RISCO PARA DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D	43
QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS FOTOTIPOS DE PELE PROPOSTA POR FITZPATRICK	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA CONFORME A PONTUAÇÃO NO SCORAD	37
TABELA 2 - FONTES DIETÉTICAS DE VITAMINA D.....	45
TABELA 3 - PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA.....	72
TABELA 4 - TEMPO DE EXPOSIÇÃO SOLAR DIÁRIA DOS PARTICIPANTES E FATOR DE PROTEÇÃO DO PRODUTO UTILIZADO	73
TABELA 5 - FATORES ASSOCIADOS COM PIORA DA DERMATITE ATÓPICA CONFORME RELATO DOS PACIENTES.....	73
TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES QUE NÃO MUDARAM DE CATEGORIA DE GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D	82
TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES QUE APRESENTARAM PIORA CLÍNICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D	83
TABELA 8 - FATORES QUE INFLUENCIAM NA PIORA CLÍNICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D	84
TABELA 9 - FATORES QUE INFLUENCIAM NA MELHORA CLÍNICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	- <i>Antimicrobial peptides</i> - Peptídeos antimicrobianos
ASBAI	- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
B	- <i>Blomia tropicalis</i>
BA	- Barata
CLA	- Antígeno cutâneo linfocitário
DA	- Dermatite atópica
DEM	- Dose eritematosa mínima
DEQAS	- <i>D External Quality Assessment Scheme</i>
DP	- <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
EASI	- <i>Eczema Area and Severity Index</i>
EC	- Epitélio de cão
EG	- Epitélio de gato
ETFAD	- <i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
F	- Fungos
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FPS	- Fator de proteção solar
g	- Grama
G	- Gramíneas
GL	- Glicerina (controle negativo)
H	- Histamina (controle positivo)
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IFN	- Interferon
IG	- Imunoglobulina
IL	- Interleucina
IMC	- Índice de massa corpórea
ISAAC	- <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
ITC	- Inibidores tópicos da calcineurina
LPET	- Linfopoietina do estroma tímico
n	- Número de participantes
RAST	- <i>Radio Allergosorbent Test</i>
SAM	- Serviço de ambulatório médico

SCORAD	- <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> - Índice de gravidade de dermatite atópica
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
UI	- Unidades internacionais
VCAM-1	- <i>Vascular cell adhesion molecule-1</i> - Molécula de adesão celular vascular-1
VD	- Vitamina D
VDR	- <i>Vitamin D (1,25- Dihydroxyvitamin D3) Receptor</i> - Receptor intranuclear de vitamina D
VDRE	- <i>Vitamin D response element</i> - Elemento responsivo à vitamina D

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 OBJETIVOS	22
1.1.1 Objetivo geral	22
1.1.2 Objetivos específicos.....	22
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 DERMATITE ATÓPICA	23
2.1.1 Incidência e prevalência da dermatite atópica.....	23
2.1.2 Marcha atópica e história familiar de atopia	24
2.1.3 Diagnóstico da dermatite atópica	24
2.1.4 O sistema imunológico e a dermatite atópica.....	29
2.1.5 Fisiopatologia da dermatite atópica e a barreira cutânea	30
2.1.6 Complicações da dermatite atópica.....	32
2.1.7 Tratamento da dermatite atópica.....	33
2.1.8 Avaliação da gravidade da dermatite atópica pelo índice SCORAD	35
2.2 REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA).....	38
2.3 VITAMINA D	39
2.3.1 Metabolismo da vitamina D	39
2.3.2 Níveis séricos de vitamina D, exposição solar e dieta.....	41
2.3.3 Hipovitaminose D	45
2.3.4 Influência dos níveis séricos de vitamina D em diversas doenças	47
2.3.4.1 O efeito da imunomodulação da vitamina D na dermatite atópica.....	47
2.3.4.2 Níveis séricos de vitamina D e a prevalência da dermatite atópica.....	50
2.3.4.3 Níveis séricos de vitamina D e a gravidade da dermatite atópica	50
3 MATERIAL E MÉTODOS	53
3.1 TIPO DE ESTUDO	53

3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO	53
3.3 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA	53
3.4 CASUÍSTICA/POPULAÇÃO ALVO	54
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	54
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	54
3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	55
3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	56
3.8.1 Técnica de Amostragem.....	56
3.9 HIPÓTESE DO ESTUDO	57
3.10 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	57
3.10.1 Variável Dependente.....	57
3.10.2 Variável Independente.....	57
3.10.3 Variáveis Interferentes.....	57
3.10.3.1 Variáveis socioeconômicas	58
3.10.3.1.1 Idade e sexo.....	58
3.10.3.1.2 Renda familiar mensal.....	58
3.10.3.1.3 Estações do ano.....	58
3.10.3.2 Variáveis clínicas.....	58
3.10.3.2.1 Fototipo e exposição solar.....	58
3.10.3.2.2 Uso de filtros solares	59
3.10.3.2.3 Infecção bacteriana secundária.....	59
3.10.3.2.4 Dosagem sérica da vitamina D.....	60
3.10.3.2.5 Apresentação do medicamento contendo Vitamina D.....	60
3.11 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA.....	60
3.11.1 Época de avaliação (estações do ano).....	61
3.11.2 Entrevista com o paciente/responsável	61
3.11.3 Exame físico	62

3.11.3.1 Avaliação dermatológica	62
3.11.3.2 Registro fotográfico	62
3.11.3.3 Avaliação da gravidade da dermatite atópica – índice SCORAD	63
3.11.4 Teste cutâneo alérgico de leitura imediata	63
3.11.4.1 Treinamento da pesquisadora.....	63
3.11.4.2 Técnica de aplicabilidade do teste cutâneo alérgico de leitura imediata	63
3.11.4.3 Resultado do teste cutâneo alérgico de leitura imediata	65
3.11.5 Dosagem do nível sérico de vitamina D	66
3.11.5.1 Realização da dosagem de Vitamina D nas amostras de sangue.....	67
3.11.6 Suplementação de vitamina D.....	68
3.11.7 Tratamentos instituídos para dermatite atópica.....	69
3.11.8 Reavaliação.....	69
3.12 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS	69
3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
3.14 ÉTICA EM PESQUISA	71
3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS E PARTICIPANTES	71
4 RESULTADOS.....	72
4.1 PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES	72
4.2 TRATAMENTOS INSTITUÍDOS.....	74
4.3 RESULTADO DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA	75
4.4 GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA E NÍVEIS DE VD – PRIMEIRA AVALIAÇÃO	75
4.5 GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA E NÍVEIS DE VD – SEGUNDA AVALIAÇÃO	77

4.5.1 Participantes que permaneceram na mesma categoria de gravidade da dermatite atópica após a suplementação de vitamina D	82
4.5.2 Participantes que apresentaram piora clínica após a suplementação de vitamina D	83
4.5.3 Fatores que influenciaram a melhora clínica após a suplementação de vitamina D	84
5 DISCUSSÃO	85
6 CONCLUSÃO	96
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
REFERÊNCIAS.....	98
APÊNDICES	116
ANEXOS	127

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele caracterizada por lesões eczematosas crônicas e recidivantes, associada a prurido intenso (CASTRO *et al.*, 2006). A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sintomas na infância e tem antecedentes de outras doenças atópicas, tais como asma, rinite e conjuntivite alérgicas (KAPOOR *et al.*, 2008).

Há maior prevalência nos países ocidentais e desenvolvidos. O aumento do número de casos diagnosticados está relacionado com a presença de fatores ambientais, tais como a exposição ao sol, hábitos de higiene e dieta (MESQUITA *et al.*, 2013).

A fisiopatologia envolve fatores genéticos, ambientais e psicossomáticos. Dentre as causas genéticas, o defeito no gene filagrina (filamento agregador de proteína) é um fator de risco para a doença, uma vez que leva a alterações na barreira epidérmica e aumento da permeabilidade a alérgenos e irritantes (KAMER *et al.*, 2013).

O diagnóstico da DA é clínico e a gravidade é variável desde formas leves e localizadas até formas graves e disseminadas. A apresentação da doença varia de acordo com a faixa etária do paciente e a avaliação da gravidade pode ser realizada por um índice de pontuação conhecido por SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis* - Índice de gravidade de dermatite atópica) (ORANJE *et al.*, 2007). Esta ferramenta, de aplicação fácil e rápida, determina a extensão e gravidade das lesões. Além disso, é exigida nos ensaios clínicos, pois permite que os resultados de diferentes estudos sejam comparados. Assim, de acordo com a pontuação obtida, a DA é classificada como leve, moderada e grave.

Pacientes com atopia produzem anticorpos imunoglobulina E (IgE) específicos após exposição a alérgenos alimentares e inaláveis. O teste cutâneo alérgico de leitura imediata é o exame padrão-ouro na avaliação desta sensibilização alérgica e constitui uma das melhores ferramentas para avaliação da prevalência de atopia (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009). É um exame de fácil execução e os resultados são imediatos.

Estudos tem evidenciado alterações nos níveis sanguíneos de vitamina D (VD) em pacientes com DA (PERONI *et al.*, 2011; DI FILIPPO *et al.*, 2015). Além da influência desta vitamina na homeostase do cálcio, a VD tem sido reconhecida por seu efeito na imunomodulação e na imunidade inata e adaptativa (RUSSEL, 2012).

Pesquisas recentes têm mostrado uma correlação inversa entre a gravidade da DA e níveis séricos de VD (HATA *et al.*, 2008; SANTOS; ROSÁRIO, 2012; JAVANBAKHT *et al.*, 2012; AKAN *et al.*, 2013; MUTGI; KOO, 2013) e que a suplementação vitamínica poderia levar à melhora clínica da doença (AMESTEJANI *et al.*, 2012; SAMOCHOCKI *et al.*, 2013; CAMARGO *et al.*, 2014; DI FILIPPO *et al.*, 2015). Entretanto, os dados clínicos e epidemiológicos são conflitantes e diversas variáveis como sexo, localização geográfica, dieta, sazonalidade, podem influenciar na análise dos dados.

O Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) é referência no atendimento de crianças com diagnóstico de diversas doenças de pele. São realizados aproximadamente 1200 atendimentos novos por queixas dermatológicas, em crianças menores de 14 anos, por ano, e destes são avaliados em média 350 novos pacientes com diagnóstico de DA anualmente.

A DA é a doença de pele mais frequente na infância (CASTRO *et al.*, 2006; RING *et al.*, 2012). Devido à cronicidade, a natureza pruriginosa e a prevalência da DA, atualmente é considerada um problema de saúde pública, com impacto social e econômico (CHANG, *et al.*, 2014; SABOUNCHI, *et al.*, 2015). Determinar qual a influência da VD na DA permitirá aprimorar a abordagem terapêutica da doença, tão importante quando se trata de doenças crônicas, e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Frente a todos estes questionamentos e visto o considerável aumento no número de diagnósticos desta dermatose no mundo (RIEDI *et al.*, 2005; GERALDINI *et al.*, 2013; SOLÉ *et al.*, 2015), este estudo foi delineado para determinar os níveis séricos da VD na população pediátrica com DA, e investigar se a suplementação de VD reduz a gravidade da doença em indivíduos com níveis inadequados da vitamina.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre níveis séricos de VD e gravidade da DA.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Verificar os níveis séricos de VD em crianças com DA.
- b) Avaliar a gravidade da DA e sua relação com os níveis séricos de VD.
- c) Comparar os níveis séricos da VD antes e depois da suplementação vitamínica e sua relação com a gravidade da DA.
- d) Determinar a frequência de atopia por meio do teste cutâneo alérgico de leitura imediata e avaliar a sua relação com os níveis séricos de VD e gravidade de DA.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DERMATITE ATÓPICA

A DA é uma doença inflamatória da pele, de caráter recidivante e crônico, que se manifesta com lesões eczematosas e prurido intenso (CASTRO *et al.*, 2006).

A dermatose provoca problemas clínicos, sociais e econômicos. Exerce impacto na qualidade de vida maior do que outras doenças crônicas como asma, diabetes, fibrose cística e enurese, devido à cronicidade e à natureza pruriginosa (AMARAL *et al.*, 2012; CHANG, *et al.*, 2014). Além disso, pode resultar em sintomas depressivos e isolamento social (AMESTEJANI *et al.*, 2012; AMARAL *et al.*, 2012; WEBER *et al.*, 2012; CHANG, *et al.*, 2014; SABOUNCHI, *et al.*, 2015).

2.1.1 Incidência e prevalência da dermatite atópica

A incidência e prevalência são maiores nos países ocidentais e desenvolvidos (MESQUITA *et al.*, 2013). As taxas de prevalência da DA variam conforme o país, 17,2% nos Estados Unidos e 15,6% na Europa (KAMER *et al.*, 2013). No Brasil, o estudo ISAAC - *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (fase III) apontou uma prevalência de DA de 8,2% em crianças entre 6 e 7 anos e de 5,0% entre adolescentes (CAMELO-NUNES *et al.*, 2001).

O aumento da prevalência das doenças atópicas está relacionado com a presença de fatores ambientais, tais como a exposição ao sol, hábitos de higiene e dieta (MESQUITA *et al.*, 2013). É uma das doenças de pele inflamatórias crônicas mais comuns e estima-se que afeta mais de 25,0% das crianças no mundo (NOVAK, 2011).

Em Curitiba, a prevalência da DA aumentou 22,0%, entre 2003 e 2012, de 3,7% para 5,7% em escolares de 13 e 14 anos. O aumento médio da prevalência foi de 8,0% no Brasil, neste período (SOLÉ *et al.*, 2015).

2.1.2 Marcha atópica e história familiar de atopia

A DA tem início na infância: 45,0% de todos os casos apresentam os primeiros sintomas da doença nos primeiros seis meses de vida, 60,0% durante o primeiro ano e 85,0% no prazo de cinco anos. É considerada a primeira manifestação de atopia e 70,0% tem remissão antes da adolescência (CASTRO *et al.*, 2006).

Muitos pacientes com DA possuem antecedentes pessoais de doenças atópicas, tais como asma, rinite e conjuntivite alérgicas. É descrito que mais de 50,0% dos pacientes desenvolvem asma e/ou outras alergias, geralmente em torno da idade de 3 anos (KAPOOR *et al.*, 2008). Tal fato está relacionado com conceito da marcha atópica, que se refere à história natural das doenças alérgicas. Estas podem se manifestar de forma variável em diferentes períodos em um mesmo paciente. Isto porque as doenças atópicas compartilham aspectos genéticos e fisiopatológicos, destacando-se a sensibilização a alérgenos e o predomínio de função de linfócitos Th2 (CASTRO *et al.*, 2006). Em geral, a DA precede a asma e a rinite e a prevalência de alergias respiratórias é maior entre os pacientes que apresentam ou apresentaram DA chegando a 45,0% (ILLI *et al.*, 2004).

A maioria dos pacientes com DA possui um ou ambos os pais com antecedentes de atopia. Estudos apontam que se um dos pais for atópico, a chance do filho ter doença atópica é 50,0 a 60,0% e quando ambos os pais tem atopia, a chance pode ser de 80,0% (AKDIS *et al.*, 2006; CASTRO *et al.*, 2006; AMOURI *et al.*, 2011). Isso demonstra a importância da história familiar na DA e que a expressão sintomática da doença envolve a interação de múltiplos genes (CASTRO *et al.*, 2006). Vários *locus* foram identificados relacionados à DA, como: 1q21, 16q, 17q25, 20p, e 3p26 (AMOURI *et al.*, 2011; SHEKARIAH *et al.*, 2011).

2.1.3 Diagnóstico da dermatite atópica

O diagnóstico da DA é baseado em critérios clínicos e a presença de prurido é essencial nessa doença. Deve-se realizar anamnese minuciosa, incluindo doenças alérgicas associadas, história familiar de atopia e fatores

desencadeantes. O curso da doença é em surtos e muitas vezes sem detecção da causa desencadeante.

O diagnóstico da DA é clínico e inclui sinais menores e maiores que foram definidos por Hanifin e Hajka (HANIFIN, 1980). Apesar de existirem outros critérios clínicos diagnóstico de DA, esse ainda é o mais utilizado nos trabalhos científicos (SIDBURY *et al.*, 2008; PERONI *et al.*, 2011; AMESTEJANI *et al.*, 2012; JAVANBAKHT *et al.*, 2012; AKAN *et al.*, 2013; CHIU *et al.*, 2013; SAMOCHOCKI *et al.*, 2013; GILABERTE *et al.*, 2015). Entre os critérios maiores está a presença de prurido, lesões de pele eczematosas de início precoce e que evoluem de forma crônica ou recidivante, e história pessoal ou familiar de atopia (AVGERINOUE *et al.*, 2008). Os critérios diagnósticos estão expostos no quadro 1.

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DERMATITE ATÓPICA

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Prurido	Xerose
Distribuição e morfologia típica das lesões	IgE sérico elevado
Dermatite crônica e recidivante	Ictiose / Ceratose pilar
História familiar ou pessoal de atopia	Hiperlinearidade palmar
	Tendência a infecções de pele
	Idade de início precoce
	Eczema em mamilo
	Prega palpebral de Dennie-Morgan
	Pitíriase Alba
	Dermografismo branco
	Tubérculo labial
	Fissura infralobular
	Intolerância a lã ou alimentos
	Escurecimento peri-orbital
	Palidez centro facial
	Fatores emocionais que alterem o curso da doença
	Alergia alimentar

FONTE: Hanifin & Rajka (1980).

Nota: IgE = Imunoglobulina E.

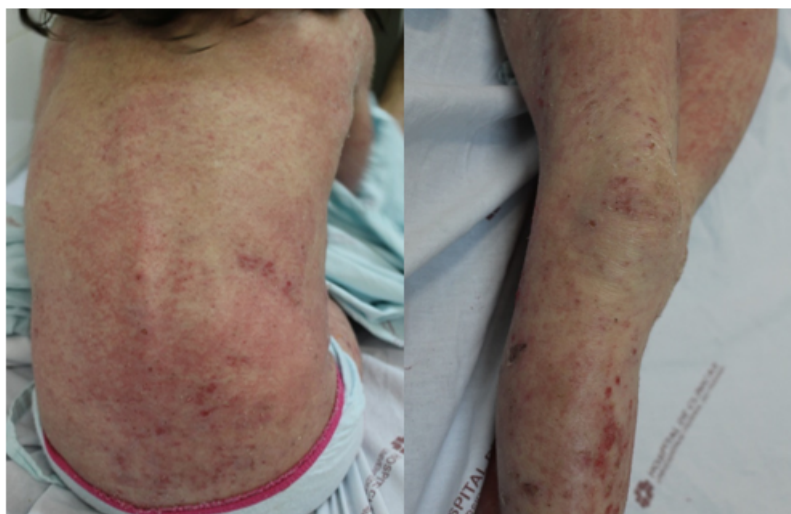
A apresentação clínica varia desde formas leves e localizadas (figura 1) até formas graves e disseminadas (figura 2). Além disso, as características clínicas variam de acordo com a faixa etária do paciente. A lesão clássica é o eczema, com sinais clínicos característicos como: prurido, eritema, pápula, vesículas, escamas, crostas e liquenificação.

FIGURA 1 - PLACA ERITEMATOSA COM PÁPULAS E CROSTAS HEMÁTICAS NA FOSSA CUBITAL.



FONTE: O autor (2016).

FIGURA 2 - LESÕES ERITEMATOSAS NO TRONCO POSTERIOR E MEMBROS INFERIORES DE PACIENTE PRÉ-ESCOLAR. HÁ PRESENÇA DE CROSTAS HEMÁTICAS E SINAIS DE ESCORIAÇÃO DEVIDO AO PRURIDO CARACTERÍSTICO DA DOENÇA.



FONTE: O autor (2016).

Nos lactentes, as lesões ocorrem na face, poupando a região central (triângulo naso-labial), no couro cabeludo, no tronco e na região extensora dos membros. As lesões são pápulas ou placas eritematosas pruriginosas, com exsudação e crosta hemática (figura 3).

FIGURA 3 - DERMATITE ATÓPICA NA FACE DE UM LACTENTE DE 10 MESES, COM EDEMA E EXSUDAÇÃO, POUPANDO A REGIÃO PERIORAL, TÍPICA NESTA IDADE.



FONTE: O autor (2016).

Na fase pré puberal, que corresponde a faixa etária de 2 a 10 anos, predominam os eczemas subagudo e crônico. A pele é seca e áspera, o prurido ocorre nas pregas cubitais e poplíteas (figura 4). As pápulas eritematosas e vesículas são substituídas gradualmente por liquenificação (espessamento, escurecimento e acentuação dos sulcos da pele) (figura 5).

A infecção secundária por *Staphylococcus aureus* é comum e determina lesões mais úmidas e crostas melicéricas.

Na fase puberal, as lesões são liquenificadas e mais frequentes nas pregas flexoras dos braços, pescoço e pernas. Pode haver acometimento isolado da face, do dorso das mãos e dos pés, punhos e tornozelos (figura 6).

É importante salientar que 60,0% dos pacientes apresentam melhora efetiva ou desaparecimento total das lesões nesta faixa etária (CASTRO *et al.*, 2006).

FIGURA 4 - PLACAS ERITEMATOSAS E XEROSE NAS ÁREAS POPLÍTEAS, CARACTERÍSTICAS EM CRIANÇAS NA FASE PRÉ PUBERAL COM DERMATITE ATÓPICA.



FONTE: O autor (2016).

FIGURA 5 - ÁREAS DE LIQUENIFICAÇÃO EM EXTREMIDADES DE MEMBROS COM HIPERLINEARIDADE PALMAR E ACENTUAÇÃO DOS SULCOS DA PELE, EM PACIENTE COM DERMATITE ATÓPICA CRÔNICA.



FONTE: O autor (2016).

FIGURA 6 - XEROSE, DESCAMAÇÃO E ERITEMA NOS MEMBROS DE ADOLESCENTE COM DERMATITE ATÓPICA.



FONTE: O autor (2016).

2.1.4 O sistema imunológico e a dermatite atópica

A relação entre as respostas imunológicas inata e adaptativa em pacientes com DA ainda precisa ser esclarecida. A DA é caracterizada por uma desregulação imune cutânea e sistêmica (DI FILIPPO *et al.*, 2015) e a inflamação cutânea exibe um padrão bifásico da ativação das células T.

Na fase aguda predominam células Th2 e as citocinas associadas - interleucinas-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucinas-13 (IL-13) - são predominantes, com aumento da síntese de IgE e a expressão de moléculas de adesão. A maioria dos pacientes com DA apresenta níveis elevados de IgE, que são correlacionados com critérios clínicos de gravidade da doença (CASTRO *et al.*, 2006; DI FILIPPO *et al.*, 2015). Essas citocinas induzem a proliferação de linfócitos B produtores de IgE e também a expressão de moléculas de adesão, como VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), as quais estão envolvidas na infiltração de eosinófilos e na diminuição da regulação da ativação de citocinas do tipo Th1.

Na fase crônica da DA, há uma mudança para o padrão de linfócitos Th1, com a produção de interferon γ (IFN- γ). As células Th2 liberam

principalmente IFN- γ e outras citocinas como a IL-5 e interleucina-12 (IL-12), que desempenham papel central na fisiopatologia da doença (MESQUITA *et al.*, 2013; DI FILIPPO *et al.*, 2015)

As células T expressam os antígenos cutâneos linfocitários (CLA), envolvidos no recrutamento de células T alérgeno-específicas na pele. As quimiocinas capazes de ativar as células de Langerhans são: fator de necrose tumoral- α , IL-1 e linfopoietina do estroma tímico (LPET), que são liberadas pelo queratinócito frente ao estímulo de moléculas bacterianas e alérgenos ativados por proteases ou não. A LPET representa a ligação entre a resposta da epiderme aos alérgenos do ambiente e o desvio Th2 presente no processo inflamatório da DA, pela ativação de células dendríticas e subsequente proliferação de células T CD4 *naïve* e sua diferenciação em linfócitos Th2. A expressão de LPET é induzida nos queratinócitos pela injúria mecânica da coçadura, contato com micróbios e estímulo de receptores *Toll-like* do tipo 2, 5 e 6. As células de Langerhans ativadas penetram seus dendritos até a camada granulosa para apreender os alérgenos que se encontram na superfície da camada córnea lesada. Esta sensibilização percutânea e contato alergênico crônico determinam a marcha atópica (KUBO *et al.*, 2012).

2.1.5 Fisiopatologia da dermatite atópica e a barreira cutânea

A fisiopatologia envolve também a interação de fatores genéticos, ambientais, psicossomáticos e farmacológicos. Novas descobertas sobre a genética e a fisiopatologia da DA apontam para o importante papel de anormalidades estruturais na epiderme, além das alterações no sistema imunológico (MESQUITA *et al.*, 2013).

A barreira cutânea é uma membrana semipermeável com funções protetora e metabólica essenciais para manutenção da homeostase do organismo. Formada pelo estrato córneo, constituído de um compartimento duplo, heterogêneo, onde os principais elementos são os corneócitos e os lipídeos extracelulares. Os lipídeos extracelulares do estrato córneo são compostos fundamentalmente de ceramidas (45,0%-50,0%), colesterol (25,0%) e ácidos graxos livres (10,0-15,0%) (ILLI *et al.*, 2004). Quando a barreira cutânea está íntegra, promove o equilíbrio entre a absorção e a perda

transepidérmica de água e de nutrientes, além de bloquear substâncias nocivas e agentes infecciosos.

Os pacientes com DA possuem redução total dos lipídeos cutâneos, especialmente das ceramidas, inclusive nas áreas de pele com ausência de lesões clínicas evidentes. A composição alterada dos lipídeos do estrato córneo é o defeito básico da barreira cutânea da DA levando ao aumento da permeabilidade a alérgenos e irritantes (ILLI *et al.*, 2004; PESERICO *et al.*, 2008).

Entre as causas genéticas, o defeito no gene da filagrina é um fator de risco para a doença, uma vez que, leva a alterações na barreira epidérmica (KAMER *et al.*, 2013). A filagrina, componente chave do estrato córneo, é proveniente de precursores protéicos responsáveis pela barreira física, hidratação e manutenção do pH da pele.

A descoberta de seu gene foi um marco no estudo da fisiopatologia da DA. A síntese da filagrina é determinada por seu gene localizado no cromossoma (1q21), que está envolvido na diferenciação terminal do queratinócito. A filagrina é o principal componente dos grânulos de queratohialina dos queratinócitos do estrato granuloso e participa da diferenciação do queratinócito e progressão para o estrato córneo. Na DA, mutações no gene da filagrina resultam no enfraquecimento da integridade e da coesão dos corneócitos, o que determina aumento da penetração percutânea de antígenos, maior perda transepidérmica de água e xerose (LEVIN *et al.*, 2013).

Ocorre ainda diminuição da função de tampão da barreira cutânea e aumento do pH, o que determina diminuição da ação antimicrobiana. Estas alterações são responsáveis pela hipersensibilidade cutânea a diversos fatores ambientais (YEN *et al.*, 2008). A deficiência de filagrina resulta ainda em xerose, ceratose pilar, hiperlinearidade palmar e, por ser um defeito sistêmico, aumenta o risco de DA, rinite alérgica, asma e alergias alimentares (VAN DEN OORD; SHEIKH, 2009; BERG *et al.*, 2012).

Fatores ambientais e outros aspectos podem influenciar a expressão da doença, como o clima, a poluição do ar, alimentos, doenças virais, bacterianas e fúngicas - colonização por *Staphylococcus aureus* ou *Malassezia furfur*. As alterações do sistema imunitário, incluindo a imunidade humoral e celular,

assim como fatores psicológicos e o estresse também contribuem para etiopatogenia da doença (OU; HUANG, 2007).

Os principais fatores agravantes para a pele do atópico são: detergentes, alvejantes, sabões, amaciantes, roupas sintéticas, sabonetes, etiquetas de roupas, cloro de piscinas, materiais abrasivos, produtos químicos, condições extremas de temperatura e umidade, uso de emolientes inadequados, fricção e estresse (RING *et al.*, 2012). Os aeroalérgenos como *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* são desencadeantes de surtos na DA, principalmente nas crianças com teste cutâneo alérgico positivo. O efeito da fumaça de cigarro e da poluição ambiental como desencadeantes de crise também são descritas na DA (FUIANO; INCORVAIA, 2012).

As lesões de pele na DA iniciam-se após a exposição a antígenos, que variam desde substâncias que entram em contato com a pele, alimentos e a presença de bactérias. A união antígeno – anticorpo promove reação imunológica mediada por linfócitos e ocorre liberação de histamina e outros fatores que levam ao prurido, gerando um ciclo: prurido – coçadura – eczema.

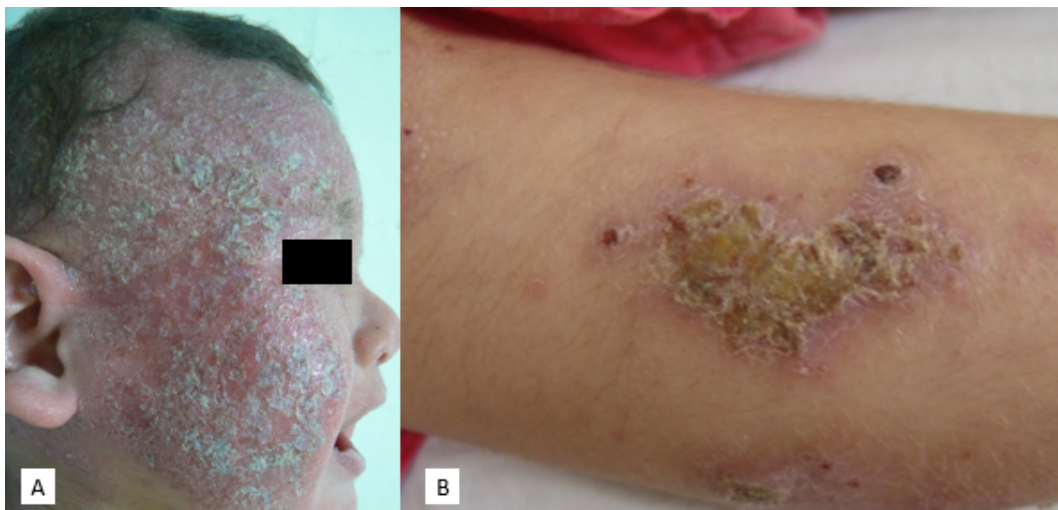
A doença altera a qualidade de vida da criança e da sua família. Mais de 80,0% dos pacientes com DA apresentam distúrbios do sono e/ou episódios periódicos de irritação e ansiedade (AKDIS *et al.*, 2006). Portanto, a patogênese é complexa, multifatorial e ainda não completamente elucidada.

2.1.6 Complicações da dermatite atópica

A DA pode apresentar diversas complicações, entre elas a mais comum é a infecção bacteriana por *Staphylococcus aureus*. Este agente coloniza mais de 90,0% das lesões dos pacientes com DA podendo exacerbar as lesões de pele ou mantê-las (CASTRO *et al.*, 2006). Os microorganismos desempenham um papel influente na patogênese, interagindo com genes de susceptibilidade de doenças capazes de iniciar e/ou exacerbar a doença. A colonização da pele do atópico por *Staphylococcus aureus* nem sempre indica infecção clínica e somente devem ser tratadas as crianças com sinais clínicos evidentes (BALMA-MENA *et al.*, 2011).

As lesões infectadas são mais exsudativas, com crostas amareladas, ditas melicéricas (figura 7).

FIGURA 7 – A- INFECÇÃO ESTAFILOCÓCICA NA DERMATITE ATÓPICA EM FACE, CARACTERIZADA POR ERITEMA, EDEMA, FISSURAS, EXSUDAÇÃO E CROSTAS MELICÉRICAS. B - LESÃO EM PREGA CUBITAL RECOBERTA POR CROSTA MELICÉRICA.



FONTE: O autor (2016).

Os *Staphylococcus aureus* secretam toxinas, como as enterotoxinas A e B e a toxina 1 da síndrome do choque tóxico, na superfície da pele, que atuam como superantígenos na DA, com a capacidade de penetrar na pele, provocando a ativação policlonal de linfócitos T, com consequente liberação de citocinas. Atuam também diretamente nos queratinócitos na expressão de moléculas de adesão e liberação do fator de necrose tumoral α (CASTRO *et al.*, 2006). Além disso, estes patógenos podem inibir a ação dos corticosteróides (BALMA-MENA *et al.*, 2011).

2.1.7 Tratamento da dermatite atópica

Os emolientes representam a base da terapia de manutenção da DA. O uso de hidratantes diminui a susceptibilidade da pele à irritantes e possibilita minimizar o uso de corticoides. A pele ficará hidratada com no mínimo duas aplicações ao dia de hidratantes com base hidrofílica. Os hidratantes devem ser aplicados com a pele ainda úmida nos primeiros 3 minutos após o banho, e devem ser utilizados em quantidades suficientes nas crianças com DA em toda

a pele, todos os dias. Nos períodos de crise, devem ser associados aos corticoides tópicos nas áreas com lesões. Estas medidas evitam a desidratação da epiderme e controlam o processo inflamatório (RING *et al.*, 2012).

A pele do paciente deve ser mantida limpa, com o intuito de remover crostas e eliminar bactérias, com suavidade e cuidado para evitar o atrito (RING *et al.*, 2012). Os agentes utilizados para limpeza devem ser suaves e são preferíveis os *syndets* (sabonetes sintéticos) e os com pH levemente ácido, semelhante ao da pele (entre 5 e 5,5) (EICHENFIELD *et al.*, 2015).

Identificar os fatores desencadeantes em cada paciente é fundamental para o controle da doença, e medidas gerais para evitar ou minimizar estas exposições indesejadas devem ser implementadas precocemente. É necessário controlar alérgenos ambientais aos quais o paciente tem sensibilidade comprovada, por meio de provas laboratoriais e evidência clínica (CASTRO *et al.* 2006). Recomenda-se a utilização de medidas anti-ácaros no quarto de dormir do paciente, utilizando colchões, edredons e travesseiros de espuma e com capas (RING *et al.*, 2012).

Na obtenção da história clínica é fundamental averiguar se há envolvimento de alérgenos alimentares na exacerbação da DA, mas existem poucas evidencias sobre o efeito de intervenção dietética no curso da doença (RING *et al.*, 2012). Desta forma, a restrição alimentar está indicada apenas nos casos em que existe história clínica compatível, confirmada por teste de provocação com alimentos e/ou exames laboratoriais (DARSOW *et al.*, 2013).

Os surtos inflamatórios da DA podem ser controlados pelo uso correto dos medicamentos tópicos (RING *et al.*, 2012). A primeira escolha são os corticoides tópicos (EICHENFIELD *et al.*, 2015). Os inibidores da calcineurina (ITC) como pimecrolimus e tacrolimus são a segunda escolha, exceto na face e pregas quando os ITC são preferíveis (RING *et al.*, 2012; CARR, 2013; DARSOW *et al.*, 2013).

Os medicamentos tópicos podem ser utilizados de duas formas: tratamento reativo e proativo. No tratamento reativo o controle do processo inflamatório é obtido pelo uso de medicamentos tópicos apenas nas lesões nos períodos de crises, durante 7 a 10 dias. Está indicado na maioria dos pacientes, como os que apresentam dermatite leve e de fácil controle. Já no tratamento pró-ativo, após o uso da medicação tópica durante 7 a 10 dias na

crise, a medicação é mantida em duas aplicações por semana, durante um período de até 3 meses. Este está indicado nos pacientes com dermatite moderada e grave (RING *et al.*, 2012; DARSOW *et al.*, 2013).

Os corticoides sistêmicos são indicados somente por curtos períodos nas exacerbações com lesões disseminadas. Quando uma nova utilização é necessária, em curto espaço de tempo, outras modalidades terapêuticas estão indicadas pelo risco de supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Seu uso deve ser evitado também pela possibilidade de rebote após suspensão e efeitos colaterais. O ideal é reavaliar o paciente no início da redução da dose e indicar o uso do corticoide tópico logo que iniciem as lesões (DARSOW *et al.*, 2013).

Nos pacientes pediátricos com formas graves, não controladas com medicamentos tópicos e com efeitos colaterais da corticoterapia, a primeira escolha é a ciclosporina. O metotrexato é uma medicação alternativa. A fototerapia deve ser considerada principalmente para adolescentes devido aos riscos decorrentes das doses de radiação em crianças (EICHENFIELD *et al.*, 2015).

2.1.8 Avaliação da gravidade da dermatite atópica pelo índice SCORAD

É importante determinar a gravidade da DA para a avaliação clínica da doença durante e após o tratamento. Em 1993, a *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD) desenvolveu o SCORAD, ou seja, um índice de pontuação de gravidade da doença (ORANJE *et al.*, 2007).

A avaliação é realizada com base na simplicidade e fácil uso rotineiro em ambulatorios. A pontuação da gravidade é exigida nos ensaios clínicos, pois permite que os resultados de diferentes estudos sejam comparados. Desde então, muitos autores utilizam o SCORAD nos estudos clínicos (PERONI *et al.*, 2011; JAVANBAKHT *et al.*, 2012; AMESTEJANI *et al.*, 2012; SAMOCHOCKI *et al.*, 2013; CHIU *et al.*, 2013; AKAN *et al.*, 2013; DI FILIPPO *et al.*, 2015; GILABERTE *et al.*, 2015; ROBL *et al.*, 2016).

O índice SCORAD foi desenvolvido para determinar a extensão e gravidade das lesões. Utiliza como critérios: a intensidade da inflamação e os sintomas subjetivos apresentados pelo paciente.

A extensão das lesões é indicada pela letra A, está de acordo com a regra dos nove (figura 8) e corresponde a 20,0% da pontuação.

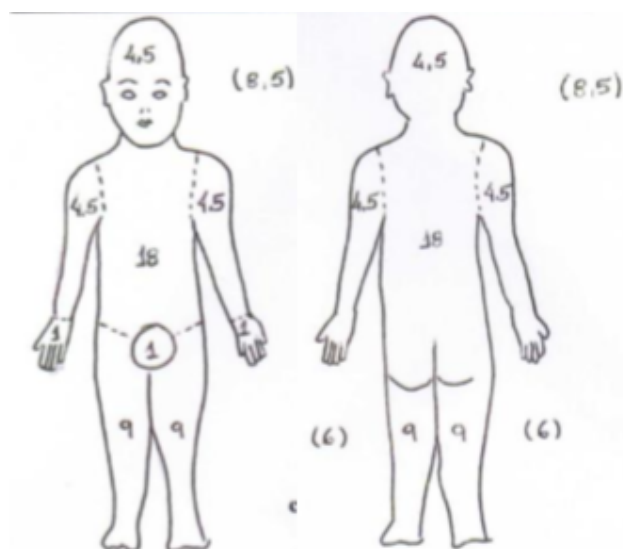
A gravidade/intensidade das lesões é representada pela letra B, corresponde a 60,0% da pontuação e é composta por seis itens (eritema ou edema, pápulas, escoriações, exsudação ou formação de crostas, liquenificação e xerose).

Já os sintomas subjetivos, como prurido e insônia, são indicados pela letra C (avaliados através de escala visual numérica) e somam 20,0% da pontuação.

A pontuação final é obtida usando a fórmula $A / 5 + 7B / 2 + C$. E a pontuação máxima possível é de 103. A forma de avaliação pode ser concluída dentro de sete a dez minutos, dependendo da experiência dos investigadores (ORANJE *et al.*, 2007).

A gravidade da DA é classificada conforme a pontuação em leve, moderada e grave (tabela 1).

FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA REGRA DOS NOVE PARA CÁLCULO DO SCORAD. OS VALORES APRESENTADOS NOS PARÊNTESES SÃO PARA O CÁLCULO EM PACIENTES MENORES DE DOIS ANOS.



FONTE: Modificado de Oranje *et al.* (2007).

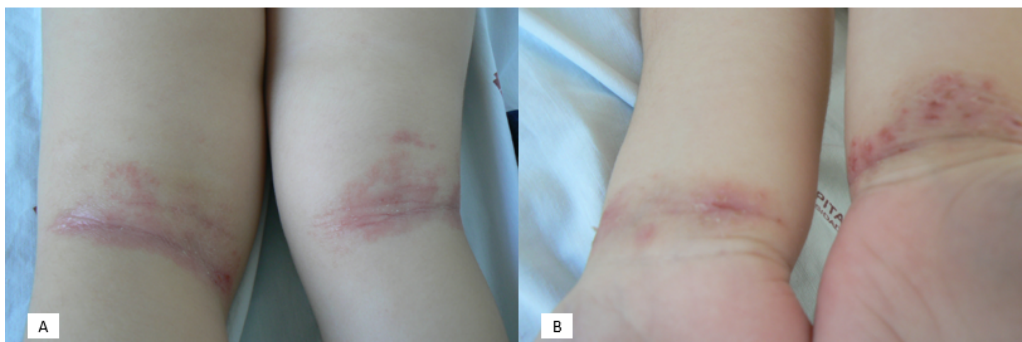
TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA CONFORME A PONTUAÇÃO NO SCORAD

GRAVIDADE DA DOENÇA	PONTURAÇÃO
Leve	menor 25
Moderada	25-50
Grave	maior 50

FONTE: Oranje *et al.* (2007).

A figura 9 ilustra um paciente de 8 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de DA desde os três anos. A avaliação clínica na consulta do ambulatório de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR mostrou lesões eritematosas, com pápulas e crostas hemáticas acometendo punhos e região poplíteia bilateral. Havia xerodermia discreta, porém difusa, com ausência de liquenificação ou exsudação. Os responsáveis relatavam prurido discreto nas últimas 48 horas (corresponde ao valor quatro na escala visual numérica) e negavam distúrbios do sono. O valor do cálculo do SCORAD para este paciente foi 10,1, o que corresponde a DA leve.

FIGURA 9 - PACIENTE DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFPR COM ACOMETIMENTO DA REGIÃO POPLÍTEA (FIGURA A) E PUNHOS (FIGURA B), COM DERMATITE ATÓPICA LEVE.



FONTE: O autor (2016).

A figura 10 ilustra um paciente de 11 meses, do sexo masculino, acompanhado no serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR. A avaliação clínica na consulta mostrou placas eritematosas, com crostas hemáticas e melicéricas, exsudação, sinal de coçadura e xerodermia acometendo face, tronco anterior, posterior e membros. Os responsáveis relatavam prurido intenso nas últimas 48 horas (corresponde ao valor nove na escala visual

numérica), pouco responsivo ao uso de anti-histamínicos e relatavam curtos períodos de sono (corresponde ao valor oito na escala visual numérica). O valor do cálculo do SCORAD para este paciente foi 52,3, o que corresponde a DA grave.

FIGURA 10 - PACIENTE DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFPR COM ACOMETIMENTO DE FACE (FIGURA A), TRONCO E MEMBROS COM DIAGNÓSTICO DE DERMATITE ATÓPICA GRAVE. PRESENÇA DE PRURIDO INTENSO (FIGURA B).



FONTE: O autor (2016).

2.2 REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA)

Pacientes com atopia produzem anticorpos IgE específicos após exposição a alérgenos comuns e são sensibilizados para esse alérgeno. Os métodos diagnósticos utilizados especificamente para a atopia são os testes cutâneos de leitura imediata e os métodos *in vitro*, como o RAST (*Radio Allergosorbent Test*) (HOLGATE; LACK, 2005).

O teste cutâneo alérgico de leitura imediata para os principais aeroalérgenos é o exame padrão-ouro na avaliação da sensibilização alérgica, utilizado no diagnóstico precoce de atopia é um preditor forte para o desenvolvimento de doenças alérgicas como asma, DA e rinite alérgica (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009).

É um exame de fácil execução e os resultados são imediatos, ideal para estudos transversais, permite estudar *in vivo* a sensibilização alérgica através de uma reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE, tal como

ocorre clinicamente nas patologias alérgicas. É, portanto, representativo e preditor de reações no indivíduo testado (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009).

Os alérgenos mais frequentemente envolvidos são os ácaros e outros como insetos, incluindo barata, saliva e epitélio de animais (cães e gatos). Entre os ácaros, os mais importantes são o *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e a *Blomia tropicalis* (DORTAS JUNIOR *et al.*, 2013).

O teste cutâneo alérgico de leitura imediata avalia a desgranulação e a liberação de mediadores de mastócitos e basófilos, após ligação de anticorpos IgE específicos para o aeroalérgeno testado, presentes no local da aplicação, traduzidos pela formação de edema, eritema e prurido. A produção desses anticorpos e o desenvolvimento de atopia ocorre após captura do antígeno por células apresentadoras de antígenos, sua apresentação aos linfócitos T *helper* (específicos para este antígeno) ou linfócitos B de memória (indutores da produção de IgE por linfócitos B de memória antígeno-específicos). Deste modo, o teste cutâneo constitui uma das melhores ferramentas para avaliação da prevalência de atopia (HOLGATE; LACK, 2005; CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009).

2.3 VITAMINA D

2.3.1 Metabolismo da vitamina D

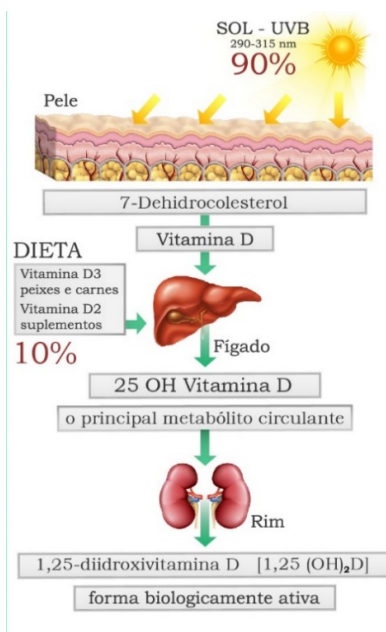
A VD é uma vitamina lipossolúvel, que atua como um hormônio esteroide (HOLICK, 2007; HOLICK *et al.*, 2011; BOUILLON *et al.*, 2013) e está envolvida em mecanismos reguladores importantes da imunidade inata e adaptativa (RUSSELL, 2012; MESQUITA *et al.*, 2013). A VD controla o metabolismo do cálcio e fósforo, está envolvida na função neuromuscular, na inflamação, e também influencia a ação de muitos genes que regulam a proliferação, diferenciação e apoptose celular (BOUILLON *et al.*, 2013; MAEDA *et al.*, 2014).

O organismo humano produz os precursores de VD. Na pele, a exposição aos raios UVB (290-315 nm) determina a conversão da 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D3), presente na membrana plasmática das

células epiteliais, em pré-colecalciferol (pré-vitamina D3). Esta, devido à sua natureza instável, isomeriza espontaneamente a colecalciferol (vitamina D3). Este processo é responsável por 90,0% dos níveis séricos de VD. Os 10,0% restantes são provenientes da dieta, através de alimentos naturais, alimentos fortificados por suplementação ou compostos vitamínicos com vitamina D3 (colecalciferol) – origem animal - e vitamina D2 (ergocalciferol) – origem vegetal. Uma vez sintetizada ou ingerida, a vitamina D3 sofrerá duas hidroxilações sucessivas, a primeira no fígado, pela 25-hidroxilase, originando a 25-OH vitamina D3 (ou calcidiol), e posteriormente nos rins, por ação da 1 α -hidroxilase, originando por fim a forma ativa da vitamina D: 1,25 OH vitamina D3, ou calcitriol (HOLICK, 2007).

O calcidiol é o metabólito mais abundante do soro e deve ser medido para determinar o nível sérico da VD. Esta forma de circulação é biologicamente inativa e tem uma meia-vida de 2-3 semanas. O calcitriol regula vários genes envolvidos na proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogênese (MESQUITA *et al.*, 2013). A figura 11 ilustra a produção de VD.

FIGURA 11 - PRODUÇÃO DE VITAMINA D.



FONTE: ROBL *et al.* (2013)

Nota: Autorização para reprodução da imagem concedida em 20 de junho de 2016 (anexo 1).

A ação da VD ocorre pela interação com seu receptor intranuclear VDR [*Vitamin D (1,25- Dihydroxyvitamin D3 receptor)*], formando um heterodímero que, ao ligar-se ao elemento responsivo à vitamina D (VDRE - *Vitamin D response element*), promove a transcrição de elementos que serão responsáveis pelos efeitos celulares, como transporte de cálcio, controle do metabolismo ósseo, regulação da proliferação e diferenciação celular.

O processo de inativação da VD é catalisado pela 24-hidroxilase, uma enzima mitocondrial, também integrante do complexo do citocromo P450. Essa enzima está presente em maiores quantidades nos rins e no intestino, e em menor quantidade em outras células como fibroblastos, linfócitos, queratinócitos e macrófagos (ZIEROLD *et al.*, 2003).

2.3.2 Níveis séricos de vitamina D, exposição solar e dieta

A exposição solar necessária para manter a suficiência de VD é pequena; mesmo assim, níveis séricos baixos são encontrados em grandes proporções da população. A deficiência de VD é comum em crianças e adultos e é estimado que um bilhão de pessoas no mundo tenha níveis inadequados da vitamina (HOLICK, 2007). Quando avaliam os níveis séricos de VD, os consensos têm considerado níveis inferiores a 20 ng/mL como deficiência, níveis entre 21-29 ng/mL como insuficiência, valor adequado acima de 30 ng/mL e intoxicação é observada quando os níveis são superiores a 150 ng/mL (HOLICK, 2007; BOUILLON *et al.*, 2013).

A *American Academy of Pediatrics* e a *Endocrine Society* consideram como ponto de corte para a deficiência concentrações de VD abaixo de 20 ng/mL, insuficiência valores entre 21 a 29 ng/mL e suficiência acima de 30ng/mL (HOLICK *et al.*, 2011; BOUILLON *et al.*, 2013; CIENTÍFICO; LEITE, 2014; MAEDA *et al.*, 2014).

Existem duas razões para a definição do limite inferior do intervalo normal ser abaixo de 30 ng/mL. Primeiro, está demonstrado que é abaixo deste valor que os níveis do hormônio da paratireóide se elevam. E, segundo, a absorção ativa de cálcio é a ideal neste intervalo. Portanto, os níveis séricos considerados ideais de VD são aqueles para os quais a absorção de cálcio está otimizada, os níveis de hormônio da paratireóide estão reduzidos e o

maior benefício para o osso e função muscular são obtidos (BOUILLON *et al.*, 2013; CIENTÍFICO; LEITE, 2014; MAEDA *et al.*, 2014).

Recomenda-se que os níveis séricos sejam mantidos no intervalo de suficiência, pois valores acima ou abaixo dos considerados normais podem causar consequências clínicas (HOLICK, 2007; HOLICK *et al.*, 2011; SANTOS; ROSÁRIO, 2012). Para produzir níveis ótimos de VD, considera-se adequada a exposição solar de braços e pernas, duas vezes por semana, no período entre as 10 e 15 horas. O tempo da exposição depende do fototipo e a duração ideal é entre 5 minutos (para os fototipos 1 e 2) a 30 minutos (para os fototipos 5 e 6). Tal exposição pode produzir VD suficiente para armazenamento na gordura para uso no período de inverno (HOLICK, 2007).

Alguns fatores podem influenciar a capacidade de síntese de VD como a quantidade de exposição solar, período do ano (menor síntese no inverno), latitude geográfica, horário do dia, cobertura corpórea, fumaça/poluição, conteúdo de melanina e uso de proteção solar (HOLICK *et al.*, 2011; CIENTÍFICO; LEITE, 2014; MAEDA *et al.*, 2014).). Há grupos com maior risco de deficiência ou insuficiência de VD, incluindo mulheres, afro-americanos e os indivíduos com aumento do índice de massa corpórea (IMC) – quadro 2 (GUPTA *et al.*, 2012; RUSSELL, 2012; BOUILLON *et al.*, 2013). Os afro-americanos necessitam de mais tempo de exposição solar para produzirem a mesma quantidade de VD que produz um descendente de irlandês ou escandinavo (OKIDA *et al.* 2001; HOLICK, 2010).

O uso de protetor solar tem impacto sobre a síntese cutânea da VD, diminuindo a produção cutânea da vitamina. Com fator de proteção solar (FPS) 8, esta redução é de 92,5% enquanto com FPS 15, pode chegar a 99,0% (HOLICK, 2007). Há um questionamento constante de como minimizar o risco de câncer de pele e as vantagens da exposição à radiação UVB. Sabe-se que o uso do protetor solar diário é amplamente recomendado por diversas especialidades médicas (dermatologistas, oncologistas, pediatras), pois é a única forma de prevenção do câncer de pele e do fotoenvelhecimento (ROSSO *et al.*, 1996; OKIDA *et al.*, 2001; PETERS *et al.*, 2009; TONGKAO-ON *et al.*, 2013).

HOLICK (2007) publicou recomendações para obter quantidades moderadas de exposição solar e produzir níveis adequados de VD. Primeiro,

calcula-se o tempo necessário para o paciente adquirir uma cor na pele levemente rosada (conhecida como dose eritematosa mínima – DEM). Depois, sem aplicar o protetor solar, deve-se expor os braços e as pernas por aproximadamente 25,0% a 50,0% do tempo calculado, duas a três vezes por semana. Após a exposição solar, o paciente necessita proteger a pele com um protetor solar de largo espectro, com FPS de, no mínimo 15 e, preferencialmente, 30. Este deve ser reaplicado a cada quatro horas e sempre após o contato com a água. Não é recomendada a exposição do rosto e a proteção ocular é essencial para diminuir os riscos de doenças oftalmológicas, como catarata (HOLICK, 2007).

QUADRO 2 - FATORES DE RISCO PARA DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D

FATORES DE RISCO
Ausência de exposição solar
Fototipo (maior conteúdo de melanina)
Estação do ano (inverno)
Alta latitude
Tipo de roupa (cachecóis, mantas e outros)
Uso de protetor solar
Obesidade
Recém-nascido
Idosos e pessoas institucionalizadas
Gestações múltiplas em intervalos curtos
Doenças hepáticas
Má absorção intestinal
Drogas (rifampicina, glicocorticoides, anticonvulsivantes)
Renda econômica baixa
Desnutrição e deficiência de proteína
Poluição atmosférica

FONTE: Mesquita *et al.* (2013).

Entretanto, há grande controvérsia no quanto a exposição solar sem protetor por curtos períodos de tempo (como a necessária para a síntese de VD) poderia suscitar o aparecimento de câncer de pele (ROSSO *et al.*, 1996; MORGANROTH *et al.*, 2013). Devido aos diversos hábitos de vida, diferentes posições geográficas e climáticas, a exposição solar não é uniforme em toda a população. Por isso, há uma dificuldade em se estabelecer a quantidade

dietética diária para complementar a produção endógena da VD (HOLGATE; LACK, 2005; HOLICK *et al.*, 2011).

Para manter níveis de VD entre 30-60 ng/mL, o que seria um nível ótimo, é necessária uma suplementação na dose diária de 400 UI para crianças de até um ano de idade, 600 UI para indivíduos entre um e 70 anos, e 800 UI para aqueles acima de 70 anos (HOLICK, 2007; ZITTERMANN *et al.*, 2013). No entanto, a maioria dos especialistas orienta que sem uma adequada exposição solar, crianças e adultos requerem aproximadamente 800 a 1000 UI por dia (HOLICK, 2007; CIENTÍFICO; LEITE, 2014).

A suplementação e o tratamento medicamentoso da deficiência de VD são muito discutidos. Adultos saudáveis que ingerem 1000UI de VD por dia atingem os níveis de pico em cinco a seis semanas. Pacientes com deficiência vitamínica em uso de 50.000UI de VD por semana, apresentam um aumento dos níveis séricos na primeira semana e atingem níveis adequados na quarta a sexta semana de tratamento (HOLICK, 2010).

Não existe diferença entre a suplementação de VD em doses menores diárias e o uso semanal em doses maiores (HOLICK, 2010). O ideal é verificar o perfil do paciente para que a adesão ao tratamento seja correta. Existem suplementos de VD na apresentação de comprimidos, cápsulas e gotas. Se a criança não consegue ingerir o comprimido, pode-se triturá-lo ou espremer o conteúdo da cápsula de gelatina em um copo de leite ou suco.

A intoxicação por VD é rara, mas pode ser causada pela ingestão acidental ou intencional de doses elevadas. Doses superiores a 50.000 UI por dia ou níveis de VD maiores do que 150 ng/mL estão associadas com hipercalcemia e hiperfosfatemia (HOLICK, 2007), que podem resultar em nefrolitíase e calcificação dos vasos sanguíneos. Os sintomas incluem náuseas, vômito, perda de apetite, constipação, poliúria, polidipsia, desorientação e perda de peso (ALVES *et al.*, 2013). É impossível a intoxicação por exposição solar (HOLICK, 2010).

É difícil suprir necessidades vitamínicas com dieta e poucas fontes dietéticas fornecem VD. Além disso, os níveis séricos da VD produzidos na pele duram duas vezes mais do que a VD ingerida na dieta. Pode-se encontrar no óleo de peixe, nos cogumelos e nos alimentos enriquecidos, tais como leite, suco de laranja, iogurte, queijos e cereais. Contudo, um copo de leite fornece

somente 100 UI de VD por porção. E 100 gramas de salmão silvestre podem fornecer de 600 a 1000 UI – o salmão de criadouro tem quantidade de 10,0 a 25,0% menores de VD, já que é alimentado com ração, que tem um valor nutritivo muito baixo (HOLICK, 2010). Os cogumelos são a única fonte de alimento natural que podem fornecer níveis diferentes de VD, dependendo da exposição solar. A tabela 2 indica as fontes de VD.

Para ingerir VD em níveis suficientes (1000-2000UI), precisar-se-ia ingerir três latas de sardinha, beber de dez a vinte copos de leite fortificado, comer de dez a vinte pratos de cereal, cinquenta a cem gemas de ovos ou duzentos gramas de salmão selvagem no jantar, todos os dias. E para cada 100 UI ingeridas, os níveis séricos de VD aumentam um nanograma por mililitro (HOLICK, 2010), porém a curva de dose-resposta pode não ser linear. A armazenagem, o processamento e o cozimento tem pouco efeito na atividade da VD (HOLICK, 2007).

TABELA 2 - FONTES DIETÉTICAS DE VITAMINA D

Fonte	TEOR DE VITAMINA D
Salmão fresco selvagem	600-1000UI/100g
Salmão fresco de criadouro	100-125UI/100g
Salmão enlatado	300-600UI/100g
Sardinha enlatada	300UI/100g
Atum enlatado	236UI/100g
Óleo de fígado de bacalhau	400-1000UI/100g
Cogumelo <i>shiitake</i> fresco	100UI/100g
Cogumelo <i>shiitake</i> desidratado	1600UI/100g
Gema de ovo	20UI/ gema
Leite	100UI/200g
Suco de laranja	100UI/200g
Iogurte	100UI/200g
Manteiga	56UI/100g
Margarina	429UI/100g
Queijos	100UI/100g
Cereais	Aproximadamente 100UI/porção
Pão	Aproximadamente 100UI/porção

FONTE: Adaptado Holick (2010).

NOTA: UI: unidades internacionais; g: gramas

2.3.3 Hipovitaminose D

Níveis séricos altos ou baixos parecem ter influência sobre os mecanismos das doenças alérgicas (SANTOS; ROSÁRIO, 2012). Apesar dos

diversos estudos e pesquisas (HOLICK, 2007; ALVES *et al.*, 2013; MESQUITA *et al.*, 2013), não há consenso sobre quais são os valores ideais da VD.

A deficiência de VD foi documentada em indivíduos saudáveis, apesar dos relatos de exposição solar abundante (HOLICK, 2007) e a hipovitaminose D é comum. Em decorrência da importância da VD para o organismo humano, diversos autores têm avaliado os níveis da vitamina na população normal (PETERS *et al.* 2009; MAEDA *et al.*, 2014), e sobretudo nas pessoas com doenças alérgicas (CAMARGO *et al.*, 2014; DI FILLIPO *et al.*, 2015).

A hipovitaminose D é cada vez mais comum em países em desenvolvimento e sua prevalência pode atingir índices alarmantes de 30-90%, dependendo da referência utilizada para os valores de níveis séricos (MESQUITA *et al.*, 2013). Estima-se que 3 em cada 4 americanos e 1 bilhão de pessoas no mundo têm insuficiência de VD (HOLICK, 2007).

Mesmo em locais com latitudes tropicais há uma alta prevalência de deficiência de VD. Nas áreas próximas a linha do Equador – na África do Sul, na Arábia Saudita, na Índia, na Austrália, e no México, por exemplo – estima-se que 30,0 a 80,0% das crianças e adultos que se expõem pouco ao sol sofram de deficiência ou de insuficiência de VD (HOLICK, 2010).

O Brasil também apresenta uma elevada prevalência de hipovitaminose D na população (MAEDA *et al.*, 2014) e alguns estudos observaram baixos níveis de VD na faixa etária pediátrica (PETERS *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Um estudo realizado na cidade de Curitiba, no Brasil (latitude 25°S) avaliou crianças menores de 14 anos de idade, com diagnóstico confirmado de DA e concluiu que os níveis de VD foram insuficientes ou deficientes em 85,0% das crianças (ROBL *et al.*, 2016).

Peters *et al.* (2009) encontraram insuficiência de VD em 60,0% de adolescentes habitantes do interior de São Paulo (latitude 23°S). Um estudo realizado em Porto Alegre (latitude 30°S) mostrou que 57,0% tinham níveis séricos de VD menores de 20 ng/mL (SCALCO *et al.*, 2008).

A literatura atual tem evidenciado alterações nos níveis sanguíneos de VD em pacientes com DA. Em um estudo publicado em 2011 foram observados níveis inadequados (insuficientes e deficientes) em 61,0% das crianças com DA (PERONI *et al.*, 2011). Pesquisa realizada na Itália, em 2015, concluiu que os

níveis de VD foram insuficientes em 82,0% das crianças com DA (DI FILIPPO *et al.*, 2015).

2.3.4 Influência dos níveis séricos de vitamina D em diversas doenças

Investigações recentes relacionam a deficiência de VD a um risco aumentado de tumores malignos (em especial o colo-retal), doenças imunológicas, infecciosas, cardiovasculares, hipertensão, síndrome metabólica, sintomas neuropsiquiátricos e aumento da mortalidade (MESQUITA *et al.*, 2013). Níveis vitamínicos adequados têm sido associados com o risco reduzido de desenvolver diferentes tipos de câncer, infecções bacterianas, artrite reumatoide, doença de Crohn, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, hipertensão arterial, doença renal crônica, fraqueza muscular, comprometimento cognitivo, doença de Alzheimer, depressão e morte (GLADE, 2013).

É conhecido o papel da VD no metabolismo do cálcio e fósforo, uma vez que a interação da 1,25-di-hidroxi-vitamina D com seu receptor aumenta a absorção intestinal de cálcio em 30,0-40,0%, e a de fósforo em até 80,0% (HOLICK, 2007).

Recentemente, além deste papel na homeostase do cálcio, a VD tem sido reconhecida por seu efeito na imunomodulação e associados às doenças alérgicas (MUTGI; KOO, 2013). A associação entre níveis séricos de VD baixos e presença de doenças alérgicas é mais descrita em crianças do que em adultos (GOLEVA *et al.*, 2012). Em estudos transversais em crianças atópicas, a deficiência de VD tem sido associada a um aumento da gravidade e exacerbações dos sintomas da doença (GUPTA, *et al.*, 2011; BREHM, *et al.*, 2012), mais pesquisas são necessárias para compreender os efeitos desta vitamina nas doenças alérgicas em crianças (TENERO; BONER, 2016).

2.3.4.1 O efeito da imunomodulação da vitamina D na dermatite atópica

A VD tem ação inibitória sobre o sistema imunológico adaptativo. A 1,25 (OH₂) D3 inibe a interleucina promotora de crescimento - interleucina-2 (IL-2) -

que é produzida pelos linfócitos T humanos. Além de diminuir a proliferação de linfócitos, reduz a produção de IFN- γ , IL-5 e aumenta a produção de IL-4 (TSOUKAS *et al.*, 1984; MAHON *et al.*, 2003). No entanto, também já foi descrito o efeito inibidor de 1,25 (OH) $_2$ D3 na produção de IL-4 e no desenvolvimento de células Th2 (STAEVA-VIERA; FREEDMAN, 2002). Estes resultados contraditórios podem ter relação com diferentes respostas em função do receptor de VD. As células T têm receptores que são alvos diretos da 1,25 (OH) $_2$ D3 *in vitro*, resultando na diferenciação das células T CD4. A ação biológica da 1,25 (OH) $_2$ D3 é mediada pelo VDR, que está relacionado com a expressão da proteína desse receptor, que pode ser autorregulada em uma determinada célula e ainda difere em células ativadas e não ativadas (KONGSBK *et al.*, 2014). Estes eventos imunológicos ocorrem nas fases aguda e crônica da DA e podem ser influenciados pelos níveis de VD.

Pesquisas recentes demonstram que VD e a DA estão relacionadas com o efeito da vitamina na pele, tais como a supressão da resposta inflamatória, o aumento de peptídeos antimicrobianos (AMP - *Antimicrobial peptides*) e a promoção da integridade da barreira epidérmica (SEARING; LEUNG, 2010), principalmente na produção e funcionamento das catelicidinas (HATA *et al.*, 2008). Os peptídeos antimicrobianos relacionados à catelicidina são uma família de polipeptídeos encontrados nos lisossomos de macrófagos e leucócitos polimorfonucleares (PMN) (SEARING; LEUNG, 2010).

As catelicidinas têm capacidade antimicrobiana e são importantes para a defesa do hospedeiro contra infecções da pele por agentes virais e bacterianos, como o *Staphylococcus aureus*. Elas aumentam a migração celular e a secreção de citocinas e outras moléculas sinalizadoras das células imunológicas ativadas (BALMA-MENA *et al.*, 2011). Acredita-se que a VD aumente a síntese de catelicidinas, levando a um melhor controle dos sintomas na DA. A VD aumenta a expressão genética da catelicidina, que exibe uma atividade microbida de amplo espectro contra bactérias, fungos e vírus (GILANI *et al.*, 2005; GILABERTE *et al.*, 2015).

Os queratinócitos normalmente expressam baixos níveis de catelicidinas. Porém, durante um processo inflamatório, a sua produção pode aumentar devido à liberação por neutrófilos e mastócitos (GILABERTE *et al.*, 2015). A VD interfere na produção de catelicidinas pelos queratinócitos

(GILANE *et al.*, 2005). Além disso, a radiação UVB induz a expressão de peptídeos antimicrobianos nos queratinócitos humanos *in vivo* (GILABERTE *et al.*, 2015).

Hata *et al* (2008) demonstraram que a VD influencia na manutenção da barreira epidérmica e correlacionaram a ingestão oral de VD com a produção das catelicidinas. Após a suplementação de VD, foram realizadas biópsias em indivíduos saudáveis e em pacientes com DA. Observou-se aumento significativo das catelicidinas na pele lesionada de pacientes com DA.

Portanto, estudos *in vitro* mostram que a VD induz a expressão de catelicidina em queratinócitos, resultando em aumento da atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* e redução seletiva da expressão de linfócitos cutâneos (GILABERTE *et al.*, 2015). Quando monócitos e macrófagos são estimulados por um agente infeccioso, existe aumento na expressão do receptor da vitamina e da hidroxilase 1 α , aumentando a conversão de 25(OH)D em 1,25 (OH)D₂ e, por conseguinte, aumentando a expressão de catelicidinas (BALMA-MENA *et al.*, 2011).

Samochocki *et al.* (2013) encontraram associação significativa entre as infecções bacterianas da pele em pacientes com DA e níveis séricos de VD inferiores a 30 ng/mL. Os autores concluíram que a suplementação de VD melhorou a gravidade da doença e pode ser considerada como uma forma segura e bem tolerada de terapia. Estudo realizado na Espanha, com 114 crianças com DA, estabeleceu relação positiva entre níveis séricos mais baixos de VD e infecção de pele secundária por *Staphylococcus aureus* (GILABERTE *et al.*, 2015).

Além dos efeitos sobre o sistema imunitário, redução da inflamação e prevenção de infecções, há indícios de que a VD diminua a resistência aos esteroides (SEARING; LEUNG, 2010).

Desta maneira, há dados na literatura que demonstram os potenciais efeitos da VD em aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos e suprimir a resposta inflamatória. Portanto, o uso da VD poderia trazer benefícios no tratamento da DA, reforçando a defesa inata da barreira cutânea e mucosa para prevenir infecções cutâneas, que são fatores coadjuvantes na sensibilização alérgica.

2.3.4.2 Níveis séricos de vitamina D e a prevalência da dermatite atópica

Apesar dos diversos estudos realizados com o objetivo de avaliar as ações da VD no desenvolvimento da DA (SIDBURY *et al.*, 2008; CAMARGO *et al.*, 2014; BENSON *et al.*, 2012; LITONJUA *et al.*, 2012; DI FILIPPO *et al.*, 2015; THUESEN *et al.*, 2015), os dados clínicos e epidemiológicos ainda são conflitantes (AMESTEJANI *et al.*, 2013; CHIU *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014; ROBL *et al.*, 2016).

Níveis de VD mais elevados no soro (suplementação em gestantes e recém-nascidos) são responsáveis pelo aumento da prevalência de asma e alergia (WJST; DOLD, 1999; KERLEY, *et al.*, 2016). Back *et al.* (2009) mostraram que o aumento da ingestão de VD na infância se relaciona com aumento do risco de DA aos 6 anos de idade (BACK *et al.*, 2009). E um estudo prospectivo dinamarquês realizado com 3471 adultos não encontrou associações estatisticamente significativas entre VD e prevalência ou incidência de DA (SKAABY, *et al.*, 2013).

Entretanto, já foi demonstrado que dietas ricas em VD durante a gravidez previnem o desenvolvimento de doenças atópicas na criança (ERKKOLA *et al.*, 2009) e que as mulheres grávidas com baixo nível de ingestão dietética de VD têm risco maior de ter filhos que desenvolvem DA (WILLERS *et al.*, 2007; MIYAKE *et al.*, 2010).

Avaliando a relação entre a doença e níveis vitamínicos inadequados, alguns autores demonstram que a deficiência de VD pode estar associada com a prevalência de DA (SEARING *et al.*, 2010; MUTGI, KOO, 2013). Estudos transversais demonstraram maior prevalência de DA em crianças nascidas durante o outono e inverno em comparação com os nascidos na primavera e verão (KUZUME *et al.*, 2007; EGEBERG, *et al.*, 2016).

2.3.4.3 Níveis séricos de vitamina D e a gravidade da dermatite atópica

Há diversas linhas de pesquisas que investigam os efeitos da VD na gravidade da DA (BYREMO *et al.*, 2006; BENSON *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2014; THUESEN *et al.*, 2015). Porém, os dados na literatura são controversos.

Robl *et al.* (2016) realizaram um estudo transversal com 105 crianças com diagnóstico de DA, cujo objetivo foi determinar a relação entre os níveis

séricos de VD e a gravidade da doença. Os resultados demonstraram que as concentrações séricas de VD não foram significativamente relacionadas com a gravidade DA. Chiu *et al.* (2013) concluíram que a concentração sérica de VD não teve correlação significativa com gravidade da DA em crianças.

Por outro lado, Peroni *et al.* (2011) relataram que a deficiência de VD pode estar relacionada com a gravidade da DA e os níveis de VD foram significativamente menores em participantes com DA moderada e grave do que naqueles com doença leve.

Na avaliação dos níveis séricos de VD em indivíduos com DA, os autores concluíram que havia maior intensidade de sintomas da doença (medidos pelo SCORAD) nos pacientes com menores concentrações de VD (AKAN *et al.*, 2013).

Investigações sobre a influência de VD na DA também abordam o uso da VD como ferramenta terapêutica na doença. Sidbury *et al.* (2008) relataram efeitos benéficos da suplementação oral com VD em crianças com DA, no período de inverno. Crianças da Mongólia, população susceptível para deficiência de VD no inverno, que receberam suplementação vitamínica tiveram melhora da DA nesta época do ano (CAMARGO *et al.*, 2014).

Suplementação de VD foi eficaz na redução da gravidade da DA em crianças italianas (DI FILIPPO *et al.*, 2015). Pesquisa iraniana avaliou os efeitos da suplementação de VD nas manifestações clínicas de DA. Os pacientes que receberam suplementação de VD, durante 2 meses, demonstraram melhora clínica, avaliada pelo SCORAD (JAVANBAKHT *et al.*, 2011).

Amestejani *et al.* (2012) estudaram a influência da suplementação de VD *versus* placebo em pacientes com DA e concluíram que o uso terapêutico da VD oral diminuiu a gravidade da doença em pacientes com DA leve, moderada e grave.

Apesar de existirem diversos estudos que investigam o efeito de VD na gravidade da DA, estes possuem amostras pequenas e a influência de sensibilização atópica não foi avaliada. Sabe-se que pacientes com e sem sensibilização podem ter diferentes mecanismos fisiopatológicos com apresentações clínicas semelhantes (CASTRO *et al.*, 2006; AKAN *et al.*, 2013).

Akan *et al.* (2013) estudaram 73 crianças com DA e concluíram que a VD pode afetar a gravidade da DA, sobretudo quando existe sensibilização alérgica.

Portanto, a VD pode ser considerada como fator de melhora, e outras vezes não. No entanto, parece que há, pelo menos quantitativamente, predominância de trabalhos que apontam para relação inversa entre níveis séricos de VD e a gravidade de DA.

O apêndice 1 resume os resultados das publicações sobre níveis séricos de VD e gravidade de DA. O apêndice 2 contém dados da literatura sobre a resposta à suplementação vitamínica na doença.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo prospectivo do tipo antes e depois, para avaliar a influência da suplementação de VD na gravidade da DA.

3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

O estudo foi conduzido no ambulatório de Pediatria (SAM 2), no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, no 14.º andar, do Departamento de Pediatria, no período de janeiro de 2014 a junho de 2016. A coleta de dados foi realizada no período de janeiro de 2014 a janeiro de 2016. O cronograma de trabalho está apresentado no apêndice 3.

3.3 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

No mundo, estima-se que 15,0-20,0% da população infantil tenha DA (KAMER *et al.*, 2013). Por meio do ISAAC foi determinada a prevalência da doença em crianças e adolescentes em vários países e os resultados observados foram variáveis. Maiores taxas de prevalência (acima de 15,0%) foram observadas em centros urbanos da África, Austrália, regiões norte e oeste da Europa e as menores (abaixo de 5,0%) na China, no leste Europeu, e na Ásia Central (CASTRO *et al.*, 2006).

No Brasil, 10,0-15,0% das crianças tem o diagnóstico da doença (CAMELO-NUNES *et al.*, 2004; CASTRO *et al.*, 2006). Estudos epidemiológicos de doenças alérgicas em crianças na cidade de Curitiba encontraram prevalência de DA de 3,8-5,9% (FERRARI, 1997; RIEDI *et al.*, 2005; GERALDINI *et al.*, 2013; SOLÉ *et al.*, 2015).

3.4 POPULAÇÃO ALVO

Foram selecionadas todas as crianças com DA que preencheram os critérios clínicos da classificação de Hanifin e Radjka (HANIFIN, 1980), atendidos no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, no período de janeiro de 2014 a janeiro de 2016.

De acordo com informações coletadas diariamente pelo Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, houve 3702 atendimentos novos por queixas dermatológicas, em crianças menores de 14 anos, durante o período do estudo. Desses, 350 crianças (9,4%) tinham como diagnóstico DA, 132 atendidos em 2014 e 218 em 2015. Não existe registro do número de pacientes que retornam para acompanhamento por DA no serviço. Portanto, considerando os pacientes atendidos nos últimos dois anos, e que devem estar em acompanhamento atualmente, estimou-se que a população alvo fosse de aproximadamente 200 crianças e adolescentes.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas todas as crianças menores de 14 anos de ambos os sexos que preencheram os critérios Hanifin e Rajka (HANIFIN, 1980), para o diagnóstico de DA, cujo local de residência era Curitiba e região metropolitana. Foram incluídos os menores cujos responsáveis legais concordaram com a avaliação clínica e laboratorial e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 4) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (apêndice 5).

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão foram considerados:

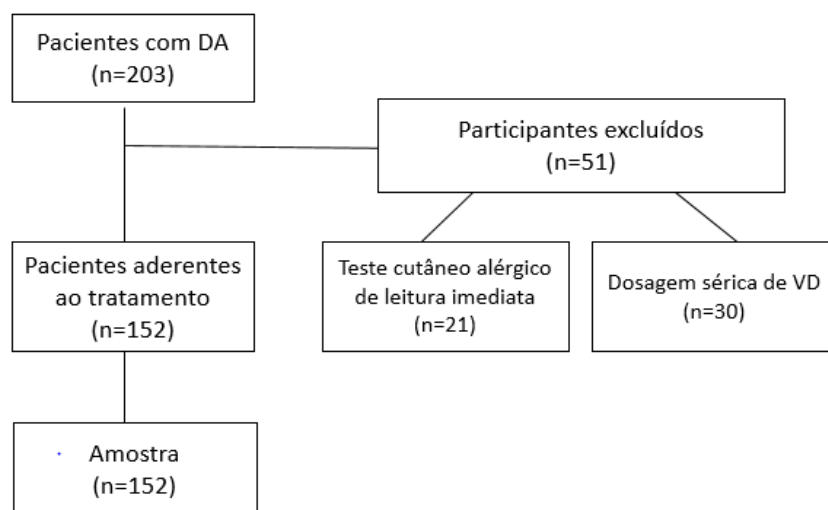
- a) Participantes que usaram corticoide oral nas últimas quatro semanas anteriores ao estudo.

- b) Participantes que fizeram suplementação com VD há menos de seis meses.
- c) Participantes com as seguintes comorbidades: doença crônica sistêmica que não seja asma; síndrome de hiperglobulinemia E; imunodeficiências primárias; deficiência de VD diagnosticada anteriormente e corticoterapia crônica sistêmica.
- d) Participantes com história de anafilaxia a testes alérgicos, imunoterapia, ou reações anafiláticas graves não esclarecidas.
- e) Participantes em uso de medicações que interferem com o resultado do teste cutâneo alérgico de leitura imediata, como antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos até sete dias antes da realização do exame.

3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O fluxograma da população do estudo está descrito na figura 12.

FIGURA 12 – FLUXOGRAMA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.



FONTE: O autor (2016).

NOTA: Foram considerados os pacientes com DA todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de dermatite atópica atendidas no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR em 2014 e 2015. Os participantes que não realizaram o teste cutâneo alérgico de leitura imediata e/ou a dosagem sérica de vitamina D foram excluídos do estudo. DA = dermatite atópica; VD = vitamina D.

Preencheram os critérios de inclusão 203 crianças e adolescentes menores de 14 anos de ambos os sexos. Em 21 participantes (10,3%) não foi possível realizar o teste cutâneo alérgico de leitura imediata e 30 (14,7%) não realizaram a coleta sanguínea para dosagem sérica de VD. Isso se deve à recusa dos pais, responsáveis ou dos menores à realização dos exames e do uso prévio de medicações (como anti-histamínicos ou suplementos vitamínicos). Assim a população de estudo foi de 152 participantes (todos aderentes ao tratamento).

3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

3.8.1 Técnica de Amostragem

A amostra foi obtida por conveniência, de forma sistemática. Foram incluídas todas as crianças que compareceram em consultas no ambulatório de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, com o diagnóstico de DA, no período do estudo, durante a semana, nos horários habituais do ambulatório. Os menores compareceram para consultas pré-agendadas, nas segundas e sextas-feiras, das 12 horas e 30 minutos às 16 horas. E nas quartas e quintas-feiras, das 8 horas às 12 horas. Estes foram atendidos normalmente pelos profissionais do ambulatório, em ordem de chegada. A pesquisadora principal foi chamada para avaliar os casos individualmente.

A amostra mínima para conferir poder de teste de 90% e nível de significância de 5% é de 78 participantes.

Desta maneira, a amostra estimada para a pesquisa era a mesma da população de estudo - 203 participantes, porém a amostra final obtida foi de 152. Isso se deve ao fato de muitos faltarem às consultas e descontinuarem o acompanhamento médico, seja por dificuldades de acesso ao hospital, melhora clínica ou opção dos pais ou responsáveis.

3.9 HIPÓTESE DO ESTUDO

Considerando o tipo de estudo e sua hipótese relacional, a variável nível sérico de VD foi posicionada como variável independente e a gravidade da DA como variável dependente, constituindo assim as seguintes hipóteses:

H0: A suplementação de VD não altera gravidade da DA em crianças.

H1: A suplementação de VD tem efeito benéfico em crianças com DA, diminuindo a gravidade da doença.

3.10 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.10.1 Variável Dependente

A variável posicionada como dependente foi a classificação de gravidade da DA.

3.10.2 Variável Independente

A variável posicionada como independente foi o nível sérico de VD.

3.10.3 Variáveis Interferentes

Foram consideradas como variáveis interferentes epidemiológicas e socioeconômicas: a idade, o sexo, a renda mensal familiar e as estações do ano. E como variáveis interferentes clínicas: o fototipo, exposição solar, o uso de filtros solares, presença de infecção bacteriana secundária, o método laboratorial de dosagem sérica da VD e apresentação do medicamento VD prescrito.

3.10.3.1 Variáveis socioeconômicas

3.10.3.1.1 Idade e sexo

Para análise dos dados, os participantes foram distribuídos de acordo com a faixa etária no momento da avaliação: lactentes (0 a 2 anos), pré-escolares (3 a 7 anos), escolares (8 a 10 anos) e adolescentes (acima de 11 anos). Assim como conforme o sexo.

3.10.3.1.2 Renda familiar mensal

Os pais e responsáveis foram interrogados quanto à renda mensal familiar. Foi considerado o salário mínimo regional do Paraná, do ano de 2015, no valor de R\$ 788,00 (BRASIL, 2015). E, assim, para análise dos dados, os participantes foram distribuídos de acordo com o número de salários mínimos correspondentes: menos que um, de um a dois, de dois a quatro e mais do que quatro salários mínimos.

3.10.3.1.3 Estações do ano

No estudo, os participantes foram avaliados em diferentes estações do ano e estas informações foram submetidas à análise estatística separadamente.

3.10.3.2 Variáveis clínicas

3.10.3.2.1 Fototipo e exposição solar

O fototipo foi verificado pela pesquisadora, conforme a classificação de Fitzpatrick (FITZPATRICK, 1988) e classificado de 1 a 6 (quadro 3).

Os participantes foram questionados sobre as atividades diárias em que havia exposição solar: quais áreas corporais e durante quanto tempo eram expostas ao sol, a fim de averiguar se havia exposição solar capaz de promover a síntese de VD.

QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS FOTOTIPOS DE PELE PROPOSTA POR FITZPATRICK

Fototipo	Fototipo/Pele	Cor dos cabelos	Cor da íris	Eritema	Pigmentação
1	Muito clara	Loiro	Azul	Sempre se queima	Nunca se bronzeia
2	Clara	Ruivo	Azul e verde	Sempre se queima	Às vezes se bronzeia
3	Morena clara	Castanho claro	Castanha clara	Queima (moderado)	Bronzeia (moderado)
4	Morena média	Castanho escuro	Castanha escura	Queima (pouco)	Sempre se bronzeia
5	Morena escura	Castanho escuro	Castanha escura	Queima (raramente)	Sempre se bronzeia
6	Negra	Negro	Negra	Nunca queima	Totalmente pigmentada

FONTE: Fitzpatrick (1988).

Foi considerada adequada a exposição solar de braços e pernas, três vezes por semana, no período entre 10 e 15 horas, por seis a oito minutos ao dia, sem o uso de protetor solar (HOLICK, 2007). O tempo da exposição solar foi questionado na rotina diária conforme as seguintes categorias: períodos menores de 15 minutos, de 15 a 60 minutos, de 60 a 120 minutos, de 2 a 4 horas e mais de 4 horas ao dia.

3.10.3.2.2 Uso de filtros solares

Durante a consulta, foi questionado aos participantes e acompanhantes se os menores faziam uso de protetor solar, com qual frequência e qual número do FPS.

3.10.3.2.3 Infecção bacteriana secundária

Durante o exame físico, a pesquisadora examinou todos os segmentos corporais e todas as lesões dermatológicas presentes. Na presença de infecção bacteriana secundária, o dado era devidamente anotado no prontuário e no questionário. O critério utilizado para o diagnóstico de infecção bacteriana secundária foi clínico e realizado na presença de lesões de pele com exsudação, crostas hemáticas e melicéricas e em cujo local coexistia o eczema.

3.10.3.2.4 Dosagem sérica da vitamina D

Existem diversos *kits* disponíveis para a realização da dosagem sérica de VD. A fim de evitar erros laboratoriais que comprometessem o resultado, o *kit* utilizado para a dosagem sérica de VD no laboratório do HC-UFPR foi de uma única marca (*kit* Liaison, Diasorin®), padronizado pelo Laboratório Central do HC-UFPR, Setor de Bioquímica. As amostras sanguíneas dos participantes foram armazenadas e processadas de acordo com as recomendações do Laboratório Central do HC-UFPR e com as especificações do fabricante e da equipe do serviço.

3.10.3.2.5 Apresentação do medicamento contendo Vitamina D

Todos os participantes com níveis de VD insuficientes ou deficientes foram submetidos à suplementação vitamínica oral. Os medicamentos foram fornecidos pelo Laboratório Sanofi-Aventis e entregues aos participantes, pais e/ou responsáveis nas consultas, sem custos e na quantidade correspondente para tratamento completo.

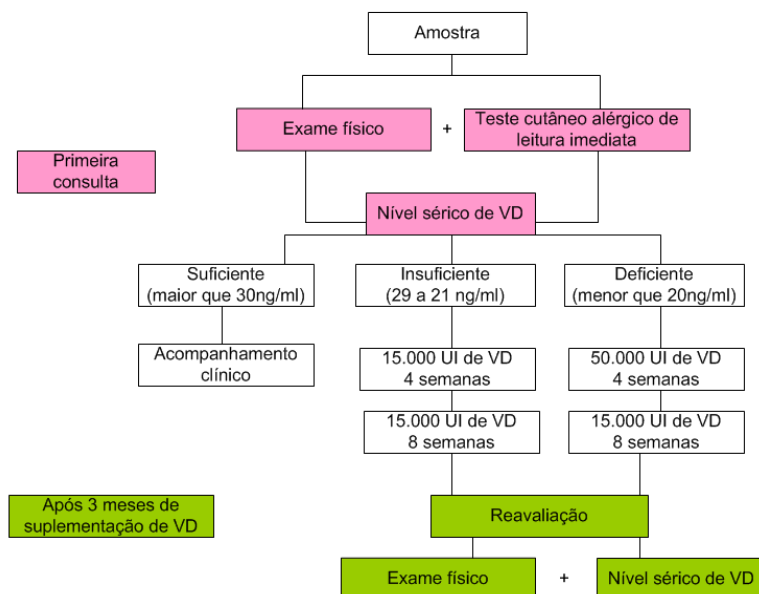
A medicação utilizada na apresentação gotas foi Depura Kids®, 10 mL (1 gota = 200UI de vitamina D), do Laboratório Sanofi-Aventis. E a medicação na forma de comprimido foi Addera D3® (colecalfiferol – vitamina D3) do Laboratório Farmasa. As apresentações disponíveis e utilizadas foram Addera D3 1.000UI® embalagem com 10 comprimidos revestidos; Addera D3 7.000UI® embalagem com 4 comprimidos revestidos; Addera D3 50.000UI® – embalagem com 4 comprimidos revestidos.

Não há evidências de que as diversas formas de apresentação do fármaco (gotas ou cápsulas) possam diferir no aumento da concentração sérica de VD (HOLICK, 2007; HOLICK, 2010).

3.11 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

A figura 13 apresenta o fluxograma das avaliações clínicas e complementares dos participantes durante a pesquisa.

FIGURA 13 - FLUXOGRAMA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS E COMPLEMENTARES DOS PARTICIPANTES DURANTE A PESQUISA.



FONTE: O autor (2016).

Nota: Os quadros selecionados na cor rosa indicam os procedimentos realizados na primeira consulta do paciente; os quadros selecionados na cor verde indicam os procedimentos realizados após três meses da suplementação de vitamina D; VD = vitamina D; UI = unidades internacionais.

Os participantes foram avaliados clinicamente com base em um protocolo desenvolvido pela pesquisadora especificamente para este estudo (apêndice 6), a fim de evidenciar e descrever as características e gravidade da dermatose. Foram realizados dois exames complementares: teste cutâneo alérgico de leitura imediata e dosagem sérica de VD.

3.11.1 Época de avaliação (estações do ano)

As avaliações foram categorizadas de acordo com as estações do ano: inverno (períodos de 21/06 a 21/09), primavera (períodos de 22/09 a 20/12), verão (períodos de 21/12 a 19/03) e outono (períodos de 20/03 a 20/06).

3.11.2 Entrevista com o paciente/responsável

Após o término da consulta habitual do paciente com diagnóstico confirmado de DA no ambulatório do Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, a pesquisadora iniciou a abordagem com os pais ou responsáveis,

expondo os detalhes da pesquisa e aplicando o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após a assinatura deste, foi dado início à entrevista médica com os sujeitos/responsáveis para a coleta das variáveis.

Foram coletados os dados pessoais do paciente como: nome completo, registro geral do HC-UFPR, data da consulta, estação do ano, idade no momento da avaliação, sexo, período de acompanhamento no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, fototipo, renda mensal, adesão ao tratamento, uso de filtro solar, tempo de exposição ao sol, exposição solar adequada (duração de 6-8 minutos/dia, 3 vezes/ semana, com braços e pernas expostas, sem uso de filtro solar), tratamentos instituídos anteriormente (uso de corticoide sistêmico, suplementação vitamínica e/ou anti-histamínicos).

3.11.3 Exame físico

3.11.3.1 Avaliação dermatológica

Todos foram submetidos a exame dermatológico completo, incluindo pele, mucosas e fâneros. O exame foi realizado durante consulta ambulatorial no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, com o paciente completamente despido, em ambiente aquecido, com luz apropriada e maca com lençóis adequadamente higienizados, na presença obrigatória de um dos pais ou responsável. A examinadora portou avental apropriado e foi realizada a correta antissepsia das mãos antes de cada avaliação.

3.11.3.2 Registro fotográfico

Durante a avaliação, quando havia lesões de pele ou relato dos responsáveis e observação médica de piora do quadro clínico, a pesquisadora era responsável pelo registro fotográfico com câmera fotográfica própria do Serviço de Dermatologia Pediátrica HC-UFPR - marca Panasonic Lumix®, modelo FZ38. A fotografia havia sido previamente autorizada pelos pais/responsáveis no momento da assinatura do TCLE.

3.11.3.3 Avaliação da gravidade da dermatite atópica – índice SCORAD

Os participantes foram submetidos à avaliação da gravidade de sua dermatose por meio do índice de SCORAD (anexo 2).

Assim, o quadro clínico do paciente foi avaliado e calculada a pontuação final de acordo com a extensão das lesões (indicada pela letra A), gravidade e intensidade (indicado pela letra B) e presença de sintomas subjetivos (representado pela letra C). A extensão do quadro clínico foi avaliada de acordo com a regra dos nove e correspondia a 20,0% da pontuação. A gravidade e intensidade correspondiam a 60,0% e foi observada conforme a presença de eritema ou edema, pápulas, escoriação, exsudação ou formação de crostas, liquenificação e xerose. Já os sintomas subjetivos como prurido e insônia somaram 20,0% da pontuação e foram avaliados por escala visual numérica de zero (ausência de sintomas) a dez (equivale a intensidade máxima dos sintomas). A distribuição da pontuação foi obtida usando a fórmula $A / 5 + 7B / 2 + C$ (ORANJE *et al.*, 2007).

A doença foi classificada como leve (pontuação for menor 25), moderada (pontuação entre 25-50) ou grave (pontuação maior 50).

3.11.4 Teste cutâneo alérgico de leitura imediata

3.11.4.1 Treinamento da pesquisadora

A pesquisadora submeteu-se a treinamento de técnicas de aplicação do teste cutâneo alérgico de leitura imediata, com supervisão da equipe de Alergia e Imunologia do HC-UFPR. Este foi realizado no período anterior ao início da pesquisa.

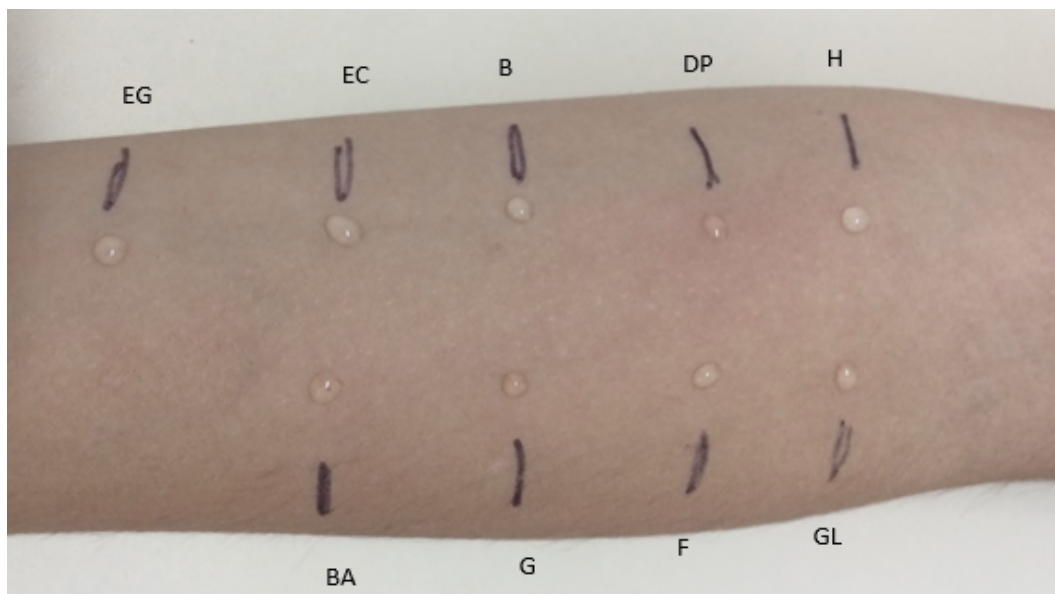
3.11.4.2 Técnica de aplicabilidade do teste cutâneo alérgico de leitura imediata

Os participantes foram submetidos a testes cutâneos de leitura imediata. A realização do exame ocorreu no ambulatório de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, em consultas pré-agendadas. Todos foram instruídos a não utilizarem medicações que pudessem afetar o resultado dos testes sete dias antes da realização do procedimento.

O exame foi realizado de acordo com as normas atuais da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e seguiu os seguintes itens:

- Antissepsia da face volar do antebraço (ou da porção superior do dorso) com álcool etílico a 70% e posterior secagem da área.
- Espaços de 2 cm entre cada local a ser aplicada a gota, de 3 cm da fossa cubital e de 5 cm do punho (figura 14).

FIGURA 14 - TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA: APLICAÇÃO DOS EXTRATOS ALERGÊNICOS



FONTE: O autor (2016).

NOTA: H= histamina (controle positivo); GL = glicerina (controle negativo); DP = *Dermatophagoides pteronyssinus*; B = *Blomia tropicalis*; EG = gato; EC = epitélio de cão; F = fungo; G = gramínea; BA = barata.

- A puntura foi realizada com instrumento pontiagudo (lanceta) através da gota e epiderme num ângulo de 45° a 60°.
- Realizou-se a leitura após 15 minutos, com medida do diâmetro ortogonal médio da pápula em milímetros (figura 15).

Os extratos padronizados da FDA allergenic® para aeroalérgenos utilizados foram: duas espécies de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* 800URC, *Blomia tropicalis* 800URC), epitélio de gatos (*Felis domesticus* 400µgP/mL), epitélio de cães (*Canis familiaris* 400µgP/mL), baratas (*Blattella germanica* 400µgP/mL), mistura de fungos 400µgP/mL (*Aspergillus fumigatus*,

Alternaria alternata) e mistura de pólenes de gramíneas 400µgP/mL. Além dos 07 extratos alergênicos, mais dois pontos de punctura no antebraço foram realizados para testar a resposta à histamina 10mg/mL (controle positivo), e Glicerina 50% (controle negativo).

FIGURA 15 - TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA: RESULTADO POSITIVO PARA O EXTRATO *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS*.



FONTE: O autor (2016).

NOTA: H= histamina (controle positivo); DP = *Dermatophagoides pteronyssinus*; B = *Blomia tropicalis*; EG = gato; EC = epitélio de cão.

Os extratos testados foram armazenados em frascos de 2 mL produzidos pela FDA Allergenic® e transportados em recipiente térmico mantido em refrigeração entre 2° e 10°C. Nos dias de realização do estudo, estes extratos foram mantidos em temperatura inferior a 25°C, por até 4 horas. Os frascos estavam dentro do prazo de validade, que corresponde a 2 anos da fabricação. Cada frasco de extrato alergênico rende aproximadamente 80 testes.

3.11.4.3 Resultado do teste cutâneo alérgico de leitura imediata

De acordo com o resultado do teste, os participantes foram classificados em:

- atópicos: participantes com teste positivo para um ou mais alérgenos ambientais testados;
- não-atópicos: participantes com testes negativos.

Portanto, foram considerados atópicos aqueles que apresentaram teste positivo a pelo menos um dos alérgenos descritos, ou seja, quando a média entre os dois diâmetros perpendiculares da pápula foi maior ou igual a 3mm, com hiperemia e prurido local.

3.11.5 Dosagem do nível sérico de vitamina D

Os participantes foram submetidos a coleta de sangue no dia da primeira avaliação. Nos casos de valores séricos vitamínicos menores do que os considerados normais, o exame foi repetido 3 meses após o início da suplementação da VD.

Para a coleta foi necessário a requisição do exame feito pela pesquisadora no Sistema de Informática do HC-UFPR, a carteirinha de acompanhamento no hospital e documentos de identificação (carteira de identidade – RG, CPF e Cartão Nacional de Saúde).

O exame foi realizado de acordo com os seguintes itens:

- O procedimento foi realizado por um funcionário do HC-UFPR tecnicamente hábil, vestido com avental apropriado e com luvas;
- O braço do paciente foi posicionado em uma linha reta do ombro ao punho, de maneira que as veias estivessem mais acessíveis e o paciente o mais confortável possível. O cotovelo não foi dobrado e a palma da mão era posicionada para cima;
- Foi realizada a antissepsia do local da punção, conforme as orientações da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-UFPR;
- O garrote foi utilizado durante a coleta de sangue para facilitar a localização das veias, tornando-as proeminentes. Foi colocado no braço do paciente próximo ao local da punção (4 a 5 dedos ou 10 cm acima do local de punção), sendo que o fluxo arterial foi interrompido. O garrote foi retirado logo após a venopunção;
- O volume mínimo (2 mL) necessário para a realização do exame foi coletado e armazenado em tubos sem anticoagulação. Foi dispensado o jejum.

- Com uma mecha de algodão ou gaze estéril foi exercida pressão sobre o local da punção, até estancar o sangramento, foi aplicada uma bandagem e o paciente foi liberado.

Os tubos com sangue foram transportados por um funcionário do HC-UFPR, vestido com avental apropriado e com luvas até o local de processamento do exame.

3.11.5.1 Realização da dosagem de Vitamina D nas amostras de sangue

Os exames foram realizados no Laboratório Central do HC-UFPR, Setor de Bioquímica e o método utilizado foi Ensaio Quimioluminescente de Micropartículas (*kit Liaison, Diasorin®*). Este método, de acordo com o DEQAS (*D External Quality Assessment Scheme*), é confiável e é utilizado em inúmeros laboratórios. É um ensaio totalmente automatizado, cuja comercialização é aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), desde 2012.

O DEQAS é um programa internacional de controle de qualidade das dosagens de VD, no qual há participação de diversos laboratórios de muitos países. O Laboratório do HC-UFPR participa deste programa, garantindo assim a qualidade e confiabilidade dos resultados.

A quantificação das concentrações de VD foi realizada com a dosagem de [25 (OH) D], que representa a forma circulante em maior quantidade. O método consiste em uma extração da amostra com acetonitrila, seguida de radioimunoensaio competitivo. A amostra pós-extração e o [25 (OH) D] marcado com radionuclídeo iodo-125 competem pelo anticorpo anti-25(OH)D. Um segundo anticorpo é usado como agente precipitante. Para realização de exame bioquímico, alíquotas de soro foram armazenadas a -20°C para análise de todas as amostras (DIASORIN, 2003).

3.11.5.2 Resultado dos exames laboratoriais (nível sérico de VD)

O resultado do exame dos participantes foi avaliado pela pesquisadora durante a consulta ambulatorial no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR. Os dados foram informados para os participantes e responsáveis durante a avaliação médica.

Na literatura atual, não há consenso sobre quais são os valores ideais da VD. Assim, a pesquisadora considerou os valores de referência da *American Academy of Pediatrics* e a *Endocrine Society* (HOLICK, 2007; HOLICK, 2010; CHIU *et al.*, 2013), em uma análise descritiva, como se segue:

- suficiente (ou satisfatório): maior de 30 ng/mL;
- insuficiente: de 29 a 21 ng/mL;
- deficiente: inferior a 20 ng/mL.

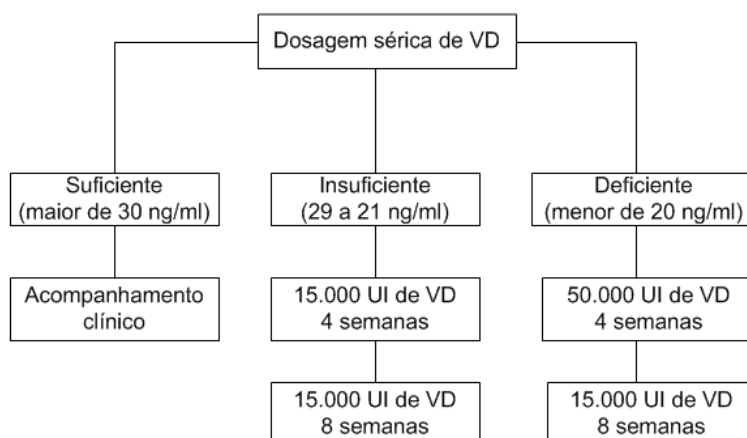
3.11.6 Suplementação de vitamina D

Todos os participantes com níveis de VD insuficientes ou deficientes realizaram suplementação vitamínica oral, com doses recomendadas na literatura (HOLICK, 2007).

Para os participantes com deficiência foram suplementadas 50.000 UI de VD por semana, durante 4 semanas. Já para os casos de insuficiência foram prescritas 15.000 UI por semana, durante 4 semanas.

A dose de manutenção da medicação para todos os indivíduos com níveis indesejáveis utilizada nos meses seguintes ao primeiro mês do tratamento foi de 15.000 UI por semana, durante de 2 meses, totalizando 3 meses de tratamento para todos os participantes que necessitaram de suplementação (figura 16).

FIGURA 16 – FLUXOGRAMA DE SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D UTILIZADO PARA OS PARTICIPANTES.



FONTE: O autor (2016).

3.11.7 Tratamentos instituídos para dermatite atópica

Foram prescritos tratamentos para controle da DA de uso tópico ou sistêmico, conforme protocolo de tratamento do Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR. Também foram fornecidas as orientações referentes à fisiopatologia da doença, fatores desencadenantes e tratamento.

Para todos os participantes foram prescritos hidratantes, com base hidrofílica, com no mínimo duas aplicações ao dia em quantidades suficientes para cobrir toda a superfície corporal, todos os dias. Na presença de surtos inflamatórios, foi prescrito corticoide tópico ou inibidor tópico da calcineurina, como tacrolimus ou pimecrolimus, por períodos de 7 a 10 dias. Aos participantes que apresentavam prurido de difícil controle foi indicado anti-histamínico oral de primeira geração.

3.11.8 Reavaliação

Os participantes que realizaram suplementação oral de VD foram avaliados depois de 3 meses da suplementação vitamínica. Foram submetidos ao exame dermatológico completo e avaliação de gravidade pelo índice de SCORAD. Foi questionado sobre a adesão ao tratamento e presença de sinais e/ou sintomas após o uso da medicação.

Além disso, foram submetidos a nova coleta de sangue para dosagem sérica de VD. O resultado deste exame foi avaliado pela pesquisadora durante a consulta ambulatorial do paciente no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR. Os dados foram informados para os participantes e responsáveis. E os valores vitamínicos séricos também foram reclassificados.

3.12 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados coletados foram registrados inicialmente em um em papel impresso – protocolo de pesquisa padrão (apêndice 6). Todos os dados foram conferidos pela pesquisadora. Os dados foram então inseridos na planilha eletrônica do Microsoft Excel®. Foram aplicadas técnicas de filtro para corrigir

possíveis erros de digitação, para que pudessem ser exportados para o programa de análise estatística.

As fotografias foram armazenadas em formato Jpeg¹ e receberam o nome do paciente e seu registro do hospital, de modo a facilitar a busca das imagens quando necessária.

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em planilha eletrônica (Microsoft Excel[®]) e transportados para o software Statistica 10.0[®] (Statsoft Tulsa, OK) para as análises estatísticas.

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média + DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de Student e Anova de Kruskal-Wallis.

A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelos testes qui-quadrado de Pearson, qui-quadrado de Pearson com correção de Yates e qui-quadrado para tendências lineares.

A correlação de Pearson e Spearman foi utilizada para estudar a associação de variáveis contínuas. Coeficientes de correlação entre 0 e 0,19 foram considerados como correlação muito fraca, entre 0,20 e 0,39 fraca, entre 0,40 e 0,69, moderada, entre 0,70 e 0,89 forte e acima disto muito forte, sendo o coeficiente de correlação de 1 como indicativo de correlação perfeita. Os coeficientes de correlação foram ajustados de acordo com o tamanho amostral para avaliar sua significância.

O modelo de Regressão Logística Multivariada *forward stepwise* foi aplicado para identificar quais as variáveis associadas à melhora clínica da DA.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e a amostra estudada confere poder de teste mínimo de 90%.

¹ Jped (Joint Photographic Experts Group) é um formato de imagens digitais utilizado para comprimir o tamanho de uma imagem fotográfica mantendo a sua qualidade.

3.14 ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do HC-UFPR na data 27 de janeiro de 2014, CAAE 26432914.4.0000.0096 (anexo 3).

3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS E PARTICIPANTES

Esta pesquisa recebeu fomento da Capes sob a forma de bolsa à pesquisadora principal no período de janeiro de 2015 a setembro de 2016.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES

A população de estudo foi de 152 participantes. As características da amostra estão apresentadas na tabela 3. Destes, 89 eram meninas (58,5%) e 69 (45,4%) eram pré-escolares. Os fototipos cutâneos 3 e 4 foram os mais frequentes na amostra, com 59 (38,8%) e 39 (25,6%) dos participantes respectivamente.

TABELA 3 - PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA

Variável	n (%)
Sexo (F/M)	89 (58,5) / 63 (41,5)
Idade na primeira consulta (mediana, min-max)	6,6 anos (2 -14,0 anos)
Tempo de acompanhamento (mediana, min-max)	2,4 anos (0,1 -13,0 anos)
Diagnóstico clínico de infecção bacteriana	26 (17,1)
Faixa etária	
Lactente	23 (15,1)
Pré-escolar	69 (45,4)
Escolar	34 (22,4)
Adolescente	26 (17,1)
Fototipo	
1	3 (2,0)
2	28 (18,4)
3	59 (38,9)
4	39 (25,6)
5	20 (13,1)
6	3 (2,0)
Renda familiar per capita	
Valor da renda mensal familiar (mediana, min-max)*	1.753,25 (147,00-7.000,00)
Menos que 1 salário mínimo**	17 (11,1)
1 a 2 salários mínimos	57 (37,5)
3 a 4 salários mínimos	54 (35,7)
Mais de 4 salários mínimos	24 (15,7)
Estações do ano***	
Inverno	58 (38,2)
Primavera	36 (23,7)
Verão	32 (21,0)
Outono	26 (17,1)

FONTE: O autor (2016).

Nota: n = número de participantes; F = feminino; M = masculino; min = mínimo; max = máximo # valores em anos, valor em reais (R\$); **salário mínimo = R\$788,00; *** avaliações clínicas realizadas nas estações do ano.

Noventa e quatro (61,8%) participantes relatavam realizar exposição solar diária considerada adequada para síntese de VD (duração de seis a oito minutos por dia, três vezes por semana, com braços e pernas expostas, sem uso de filtro solar. E 61 (40,2%) relatavam exposição solar com duração de 15 a 60 minutos, todos os dias. Quarenta e duas (27,6%) crianças usavam o filtro solar diariamente. Destes, 19 (45,3%) faziam o uso de protetor solar com FPS 30 (tabela 4).

TABELA 4 - TEMPO DE EXPOSIÇÃO SOLAR DIÁRIA DOS PARTICIPANTES E FATOR DE PROTEÇÃO DO PRODUTO UTILIZADO

Variável	n (%)
Tempo de exposição solar diária	
1-14 minutos	46 (30,3)
15-60 minutos	61 (40,2)
61-120 minutos	6 (4,0)
121-480 minutos	29 (19,0)
Mais que 481 minutos	10 (6,5)
Total	152 (100)
FPS	n (%)
8	2 (4,7)
15	9 (21,4)
30	19 (45,3)
50	7 (16,6)
60	5 (12,0)
Total	42 (100)

FONTE: O autor (2016).

Nota: n = número de participantes; FPS = fator de proteção solar

Os fatores associados a piora da doença foram descritos na história clínica por 55 (36,1%) dos participantes e eram ausentes em 97 (63,8%). Dos participantes que referiam fator de piora da DA, a mudança brusca de temperatura foi referida por 27 (49,0%) crianças (tabela 5).

TABELA 5 - FATORES ASSOCIADOS COM PIORA DA DERMATITE ATÓPICA CONFORME RELATO DOS PACIENTES

Variável	n (%)
Fator desencadeante	
Mudança brusca de temperatura	27 (49,0)
Perfume	7 (12,8)
Sudorese	5 (9,0)
Rinite alérgica	4 (7,3)
Asma	3 (5,4)
Pólen	3 (5,4)
Corante	2 (3,7)
Maquiagem	2 (3,7)
Contato com animais	2 (3,7)
Total	55(100)

FONTE: O autor (2016).

Nota: n = número de participantes.

No exame físico realizado na primeira consulta o prurido foi a queixa de 113 (74,3%) participantes. Os sinais menores da dermatite atópica estavam presentes em 138 (90,7%) crianças (gráfico 1). O principal sinal menor observado foi a xerose, que ocorreu em 102 (67,1%) casos.

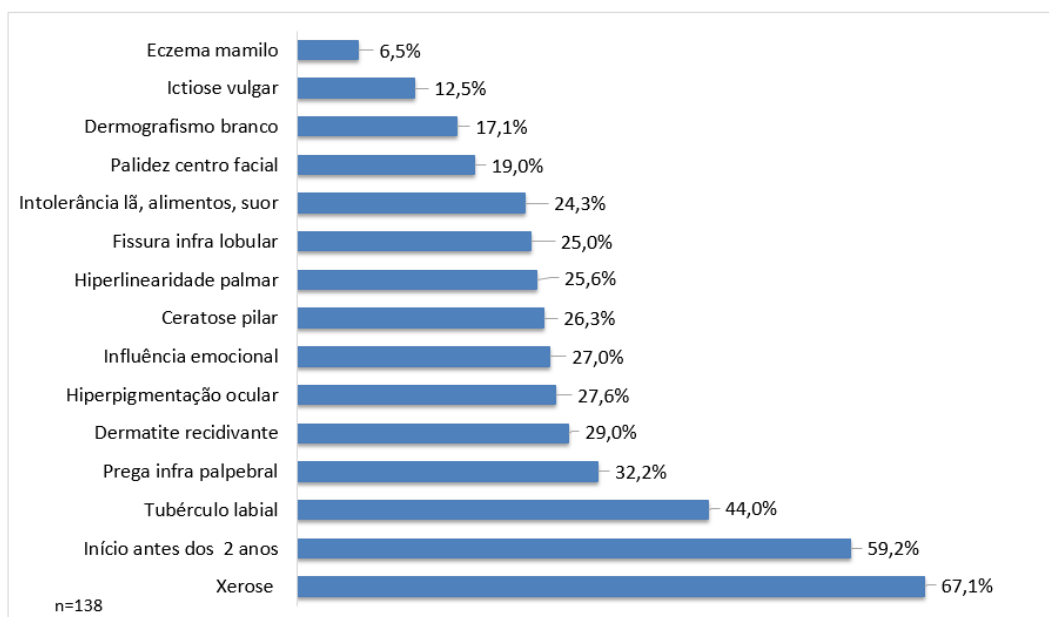


GRÁFICO 1 - SINAIS MENORES DE ATOPIA OBSERVADOS NOS PARTICIPANTES COM DERMATITE ATÓPICA
 FONTE: O autor (2016).

Nota: Centro e trinta e oito participantes apresentavam sinais menores de atopia. Houve mais de um sinal menor em mais de um paciente; n = número de participantes.

4.2 TRATAMENTOS INSTITUÍDOS

Para todos os participantes foi prescrita hidratação cutânea. Havia associação de mais de um medicamento tópico em 94,0% dos casos. Oitenta e nove (58,5%) participantes utilizaram hidratante a base de uréia e 29 (19,0%) usaram outros hidratantes (hidratante neutro sem uréia, como o *cold cream* e hidratantes comercializados em supermercados).

Além disso, 98 (64,4%) utilizaram corticoide tópico de média ou baixa potência e o tacrolimus foi prescrito para 56 (36,8%) participantes. Devido à presença de infecção bacteriana secundária, foram utilizados antibióticos tópicos e orais em 15 (9,8%) e 5 (3,2%) dos participantes.

Não foram relatados, de forma espontânea ou depois de questionados, efeitos colaterais ao uso de vitamina D durante o período de tratamento com a mesma.

4.3 RESULTADO DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA

Todos os participantes foram submetidos a testes cutâneos alérgicos de leitura imediata e foi encontrada positividade em 55 casos (36,1%), conforme distribuição no apêndice 7. *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) foi o alérgeno sensibilizador mais frequente, com reações positivas em 25 participantes (45,4%).

4.4 GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA E NÍVEIS DE VD – PRIMEIRA AVALIAÇÃO

Para fins de análise estatística, a primeira avaliação foi considerada em relação aos dados coletados na primeira consulta dos 152 participantes avaliados.

A mediana do SCORAD foi de 19,4 (0,0-86,4) e foram diagnosticadas DA leve, moderada e grave em 90 (59,2%), 36 (23,6%) e 26 (17,2%) crianças, respectivamente.

A mediana da concentração sérica de [25 (OH) D] foi de 23,7 ng/mL (6,7-63,0) na primeira amostra coletada. A deficiência de VD ocorreu em 50 indivíduos (32,9%), níveis insuficientes de VD foram encontrados em 66 (43,4%), e em 36 (23,7%) crianças os níveis de VD foram suficientes. Os níveis médios de VD foram respectivamente de $24,9 \pm 6,3$ ng/mL na DA leve, $23,8 \pm 7,5$ ng/mL na moderada e $22,4 \pm 8,4$ ng/mL na grave. O gráfico 2 apresenta a distribuição do percentual de participantes em cada categoria de gravidade da DA conforme os níveis de VD.

O gráfico 3 ilustra os níveis séricos de VD conforme a classificação de suficiente, insuficiente e deficiente, em relação à gravidade da DA avaliada pela pontuação individual do SCORAD. Os participantes com níveis de VD suficientes apresentavam valores de SCORAD mais baixos, ou seja, tinham

uma menor gravidade da DA ($p<0,01$). Não houve diferença estatística para participantes com níveis insuficientes e deficientes de VD.

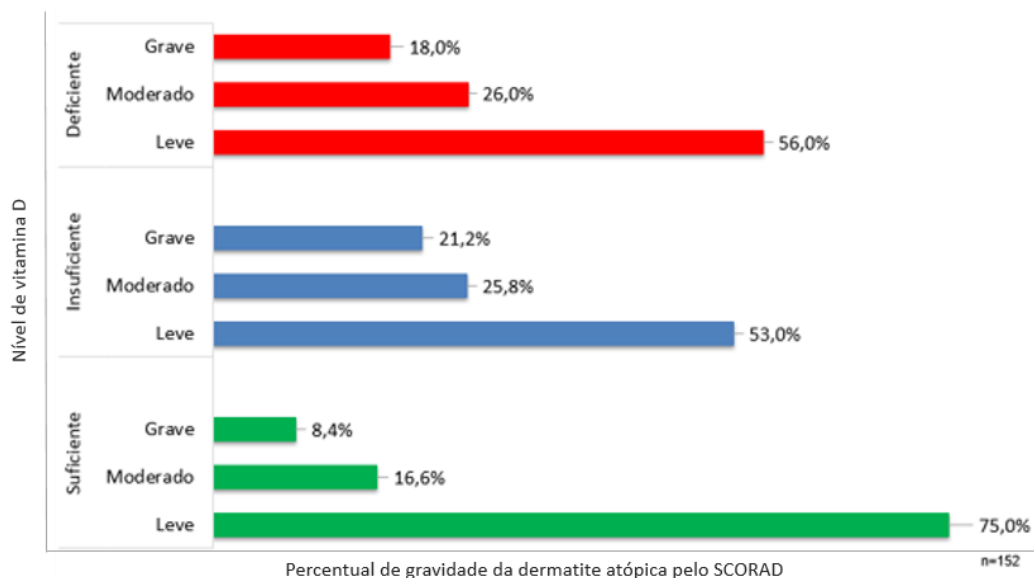


GRÁFICO 2 - GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D

FONTE: O autor (2016).

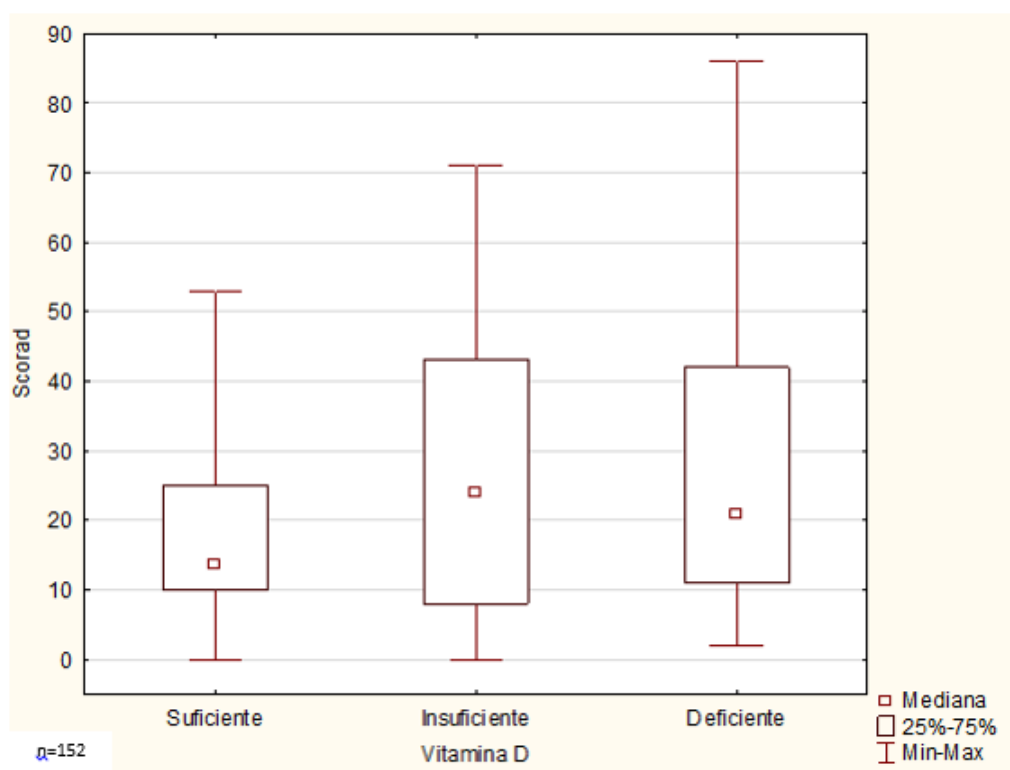


GRÁFICO 3- NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM RELAÇÃO À PONTUAÇÃO INDIVIDUAL DE GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA (SCORAD)

FONTE: O autor (2016).

Nota: Teste Anova de Kruskal-Wallis ($p<0,01$).

4.5 GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA E NÍVEIS DE VD – SEGUNDA AVALIAÇÃO

Dos 152 participantes da amostragem inicial, 116 (76,3%) apresentaram níveis séricos de VD insuficientes ou deficientes. Portanto, esses foram submetidos à suplementação de VD, conforme o protocolo da pesquisa, e ao final de 3 meses foram submetidos a um novo exame físico completo com reclassificação da gravidade da DA.

Assim, para fins de análise estatística, a segunda avaliação foi considerada em relação aos dados coletados na consulta realizada após três meses da suplementação de VD em 116 participantes avaliados.

Foi perguntado aos pais, responsáveis e participantes sobre uso da medicação, conforme a prescrição médica, e todos referiram que utilizaram conforme indicação.

A segunda coleta de sangue foi realizada no inverno para 23 (19,8%) participantes, na primavera para 29 (25,0%), no verão para 41 (35,4%) e no outono para 23 (19,8%) crianças.

A mediana do SCORAD dos participantes após a suplementação de VD foi de 12,3 (0,0-63,0) e foram diagnosticadas DA leve, moderada e grave em 96 (82,7%), 18 (15,6%) e 2 (1,7%) crianças, respectivamente.

O gráfico 4 apresenta a comparação da pontuação de gravidade da DA pelo SCORAD antes e após a suplementação de VD ($p < 0,001$).

A avaliação da gravidade da DA dos participantes, de acordo com a classificação leve, moderada e grave, antes e após a suplementação vitamínica demonstrou melhora clínica dos participantes ($p = 0,001$). No gráfico 5 está a comparação das categorias clínicas pelo SCORAD antes e depois da suplementação de VD.

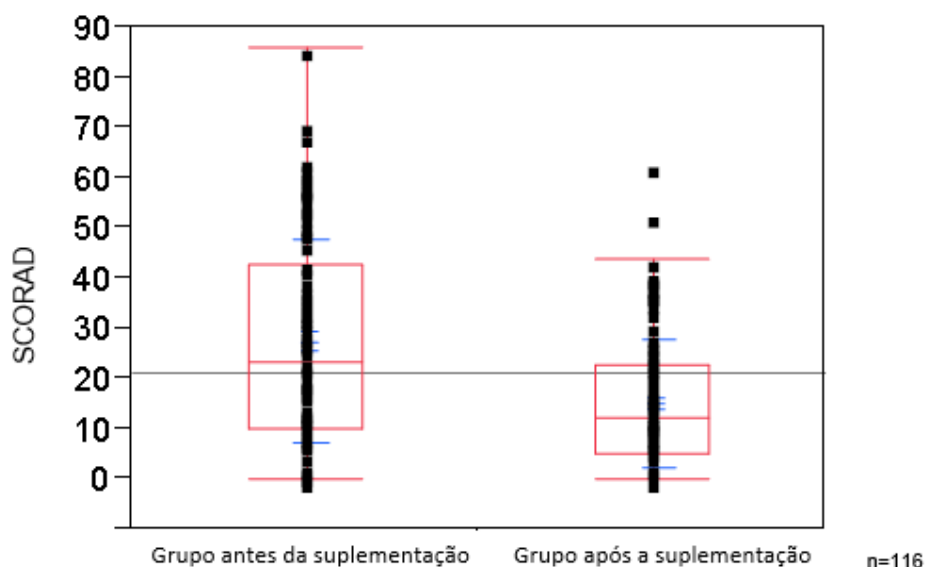


GRÁFICO 4 - GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA PELO VALOR MEDIANO DO SCORAD DOS PARTICIPANTES ANTES E APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

FONTE: O autor (2016).

Nota: *Box-plot* para o intervalo da mediana do SCORAD dos participantes nos grupos antes e após a suplementação de vitamina D, cujos quartis inferior e superior são definidos como os percentis 25 e 75, respectivamente. Teste de Mann-Whitney ($p < 0,001$).

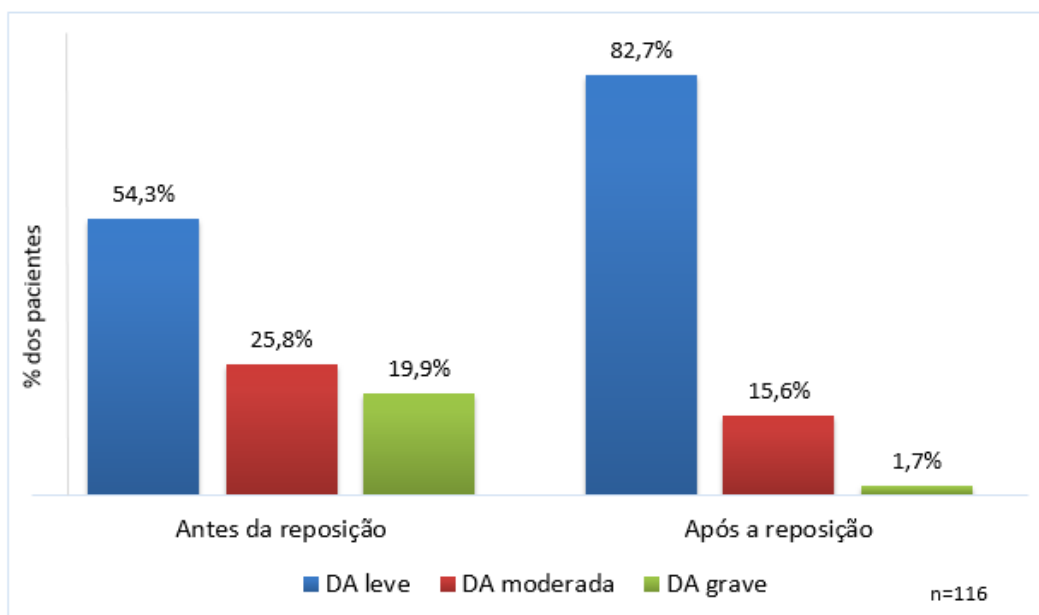


GRÁFICO 5 - CATEGORIAS CLÍNICAS PELO SCORAD ANTES E DEPOIS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D.

FONTE: O autor (2016).

Nota: Teste de McNemar.

Os participantes submetidos à suplementação de VD foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de sensibilização alérgica, ou seja, a positividade do teste cutâneo alérgico. Não houve diferença quando comparadas as medianas de SCORAD entre os dois grupos ($p=0,56$) – gráfico 6.

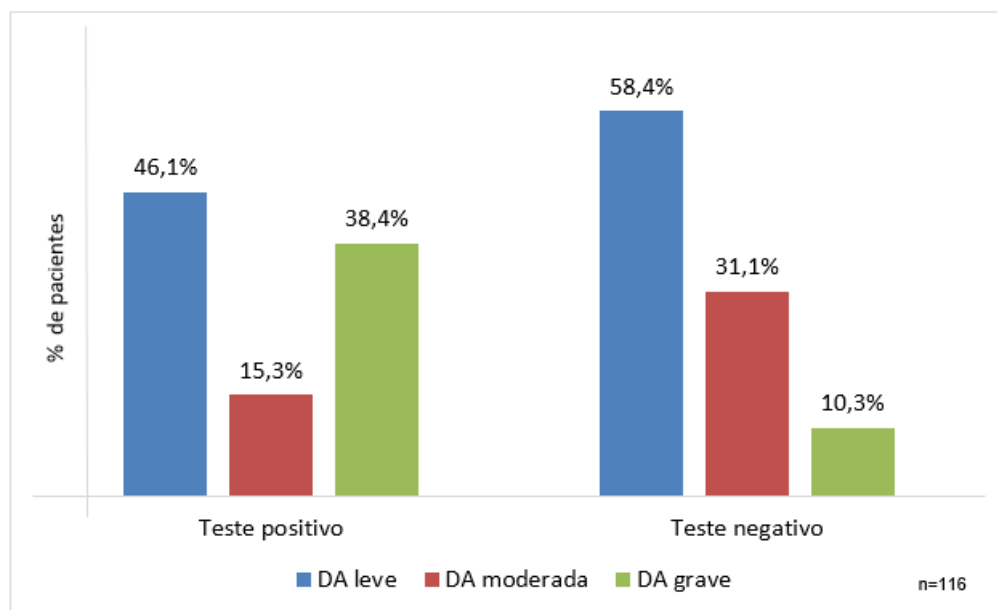


GRÁFICO 6 - COMPARAÇÃO DA GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA E O RESULTADO DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA, NOS PARTICIPANTES SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

FONTE: O autor (2016).

NOTA: teste positivo = resultado do teste cutâneo alérgico de leitura imediata positivo; teste negativo = resultado do teste cutâneo alérgico de leitura imediata negativo; Teste qui-quadrado de Pearson.

A mediana da concentração sérica de [25 (OH) D] dos participantes após a suplementação de VD foi de 35,9 ng/mL (7,7-99,1). A deficiência de VD ocorreu em 10 indivíduos (8,6%), níveis insuficientes de VD foram encontrados em 22 (19,0%), e em 84 (72,4%) crianças os níveis de VD foram suficientes.

Os níveis médios de VD foram respectivamente de $20,3 \pm 5,6$ ng/mL na DA leve e $19,3 \pm 6,7$ ng/mL na moderada. Os dois participantes com DA grave apresentaram níveis de VD de 31,0 ng/mL e 14,8 ng/mL.

O gráfico 7 apresenta a distribuição do percentual de participantes em cada categoria de gravidade da DA conforme os níveis de VD. E o gráfico 8

apresenta a comparação dos níveis de VD antes e após a suplementação vitamínica ($p<0,001$).

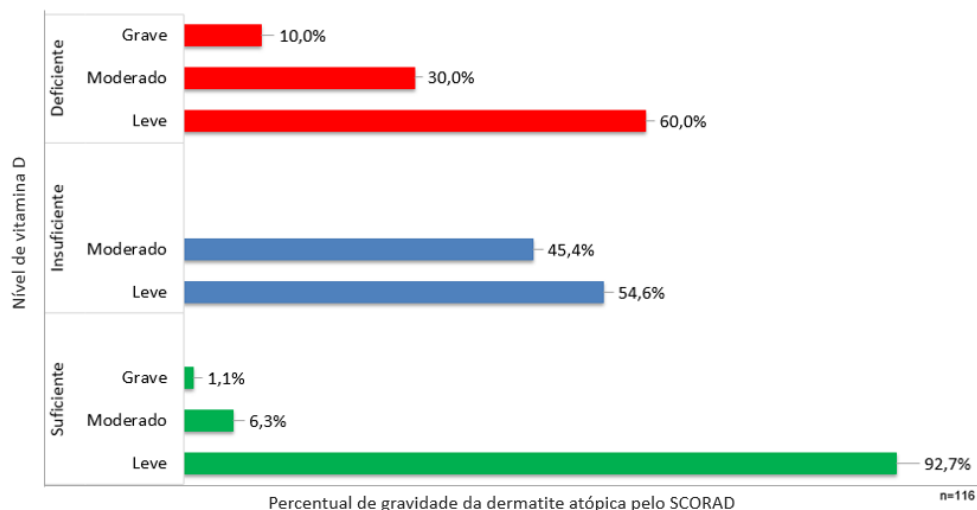


GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS PARTICIPANTES EM CATEGORIAS DE GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D, APÓS SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA
 FONTE: O autor (2016).

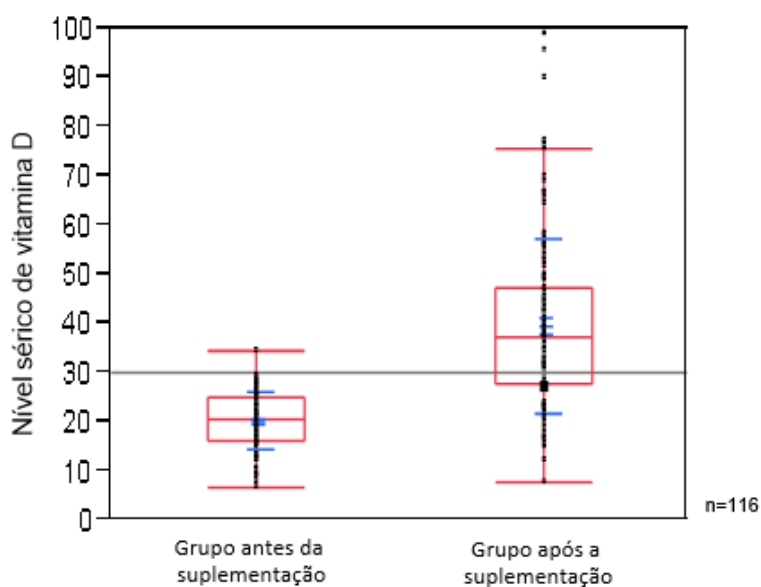


GRÁFICO 8 - NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ANTES E APÓS SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA
 FONTE: O autor (2016).

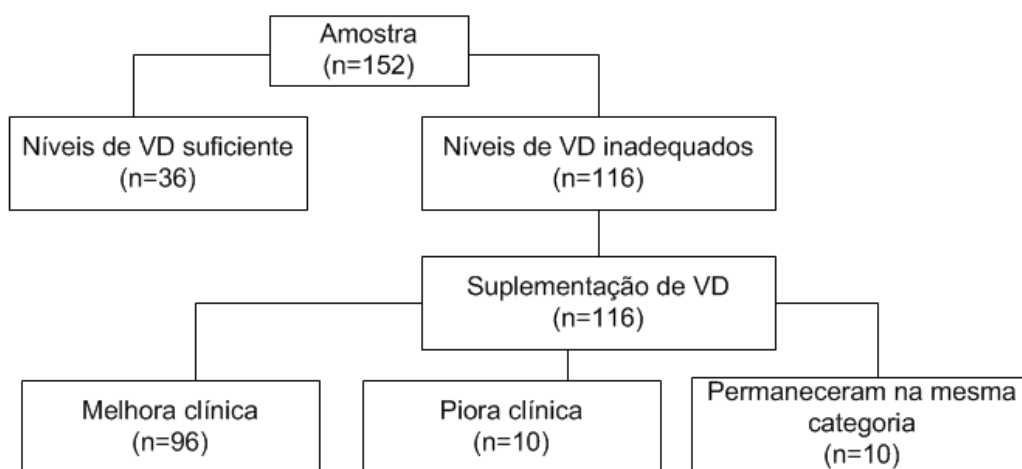
Nota: *Box-plot* para o intervalo da mediana dos níveis séricos de vitamina D dos participantes nos grupos antes e após a suplementação vitamínica, cujos quartis inferior e superior são definidos como os percentis 25 e 75, respectivamente. Teste de Mann-Whitney ($p<0,001$).

Desta maneira, após 3 meses de suplementação de VD, verificou-se que os valores de VD foram significativamente mais elevados (mediana de 35,9 ng/mL) em comparação com os níveis iniciais (mediana de 23,7 ng/mL; $p<0,001$). Ao mesmo tempo, foi observada uma redução no índice SCORAD (mediana de 19,4 antes da suplementação *versus* 12,3 após a suplementação; $p<0,001$).

Após a suplementação de VD, a doença foi reavaliada e reclassificada em leve, moderada e grave, conforme o SCORAD. Houve mudança de categoria da gravidade com melhora de DA após o uso de VD em 96 (82,7%) participantes, e 20 (17,3%) crianças não apresentaram melhora clínica.

Desta maneira, para melhor análise, os participantes submetidos a suplementação de VD (n=116) foram divididos em três grupos, conforme o quadro clínico após o uso da vitamina: participantes que apresentaram melhora clínica após a suplementação de VD (n=96), os que apresentaram piora da gravidade da doença (n=10) e os que permaneceram na mesma categoria de gravidade da DA (n=10) – figura 18.

FIGURA 17 - FLUXO DE PARTICIPANTES DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E RESPOSTA CLÍNICA APÓS SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA



FONTE: O autor (2016).

Nota: VD = vitamina D; Níveis de VD inadequados = valores séricos da vitamina D foram classificados como insuficiente e deficiente

4.5.1 Participantes que permaneceram na mesma categoria de gravidade da dermatite atópica após a suplementação de vitamina D

Entre os participantes com diagnóstico de DA moderada e grave pré suplementação de VD, 10 permaneceram na mesma categoria de gravidade de doença da primeira avaliação. As características clínicas dessas crianças estão listadas na tabela 6. Os níveis médios de VD pré e pós suplementação vitamínica nesse grupo foram respectivamente $20,1 \pm 7,1$ ng/mL e $24,8 \pm 9,2$ ng/mL.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES QUE NÃO MUDARAM DE CATEGORIA DE GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Participante	Idade*	Sexo	Fototipo	Estação do ano	Infecção	SCORAD ¹	SCORAD ²	VD ¹	VD ²
4	13,7	M	3	Outono	Sim	54,3	53,0	26,6	31,0
5	5,9	M	2	Outono	Sim	86,1	54,0	16,0	26,6
12	6,9	M	2	Outono	Sim	36,0	38,0	16,3	30,3
15	6,3	F	3	Outono	Não	40,0	40,4	23,7	22,0
16	5,0	F	2	Outono	Sim	26,0	37,1	13,3	16,1
31	10,0	F	3	Inverno	Não	49,0	37,0	23,9	26,6
68	10,1	F	3	Inverno	Sim	47,0	35,8	10,3	7,7
72	7,0	F	2	Inverno	Sim	28,0	31,0	27,0	21,1
116	1,6	F	4	Primavera	Sim	37,0	25,4	10,2	40,5
138	6,0	F	3	Primavera	Não	43,2	29,0	29,1	23,0

FONTE: O autor (2016).

NOTA: * = idade em anos; Infecção = Presença de infecção bacteriana secundária; SCORAD₁ = gravidade da doença antes da suplementação vitamínica; SCORAD₂ = gravidade da doença após a suplementação vitamínica; VD₁ = dosagem sérica de vitamina D (ng/mL) antes da suplementação vitamínica; VD₂ = dosagem sérica de vitamina D (ng/mL) após a suplementação vitamínica.

A análise univariada para avaliar os fatores que poderiam influenciar a permanência de categoria de gravidade de DA desses participantes, considerou como variáveis o sexo, a idade, a estação do ano, o fototipo, o tempo de acompanhamento, a renda familiar, o uso de filtro solar, a exposição solar, a presença de infecção bacteriana secundária, a positividade do teste cutâneo alérgico de leitura imediata e os tratamentos instituídos (o uso de hidratantes a base de uréia, hidratantes neutros, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina).

Houve diferença em relação à infecção bacteriana: 15,6% dos participantes que apresentaram melhora clínica após a suplementação de VD tiveram infecção, *versus* 70,0% dos que permaneceram na mesma categoria clínica ($p=0,01$).

4.5.2 Participantes que apresentaram piora clínica após a suplementação de vitamina D

Entre os participantes com DA leve pré suplementação de VD, 10 apresentaram piora clínica após a suplementação vitamínica (tabela 7). Os níveis médios de VD pré e pós suplementação vitamínica nesse grupo foram respectivamente $19,4 \pm 6,1$ ng/mL e $24,5 \pm 8,3$ ng/mL.

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES QUE APRESENTARAM PIORA CLÍNICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Participante	Idade*	Sexo	Fototipo	Estação do ano	Infecção	SCORAD ¹	SCORAD ²	VD ¹	VD ²
14	4,8	F	4	Outono	Não	11,0	27,0	20,8	38,0
24	5,0	F	3	Outono	Não	18,0	63,0	16,2	14,8
28	13,0	F	4	Inverno	Não	19,6	37,5	16,4	16,0
38	7,4	F	3	Inverno	Não	17,0	44,0	13,5	22,5
60	14,0	F	4	Inverno	Não	2,0	41,0	11,8	23,1
78	10,7	M	3	Inverno	Não	9,0	39,0	12,3	17,2
94	7,0	F	5	Inverno	Não	7,0	28,0	23,6	23,4
97	7,0	F	2	Inverno	Não	8,0	31,0	27,0	21,1
128	7,8	F	3	Primavera	Não	7,0	33,8	28,6	22,2
140	11,0	F	4	Primavera	Sim	14,0	26,0	24,0	36,9

FONTE: O autor (2016).

NOTA: F= feminino; M = masculino; * = idade em anos; Infecção = Presença de infecção bacteriana secundária; SCORAD₁ = gravidade da doença antes da suplementação vitamínica; SCORAD₂ = gravidade da doença após a suplementação vitamínica; VD₁ = dosagem sérica de vitamina D (ng/mL) antes da suplementação vitamínica; VD₂ = dosagem sérica de vitamina D (ng/mL) após a suplementação vitamínica.

Foi realizada uma análise univariada para os diversos fatores que poderiam influenciar na piora clínica após o uso de VD desses participantes, considerando como variáveis o sexo, a idade, a estação do ano, o fototipo, o tempo de acompanhamento, a renda familiar, o uso de filtro solar, a exposição solar, a presença de infecção bacteriana secundária, a positividade do teste cutâneo alérgico de leitura imediata e os tratamentos instituídos.

Destes, a faixa etária pré-escolar e o inverno influenciaram na piora clínica, avaliada pelo SCORAD. Nove dos 10 participantes eram do sexo feminino. E, mesmo após a prescrição da suplementação de VD, oito crianças necessitavam suplementar novamente a vitamina (tabela 8).

TABELA 8 - FATORES QUE INFLUENCIAM NA PIORA CLÍNICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Variável	Grupo 1		Grupo 2		p
	n	%	n	%	
Faixa etária escolar	28	29,1	4	40	0,04
Inverno	15	15,6	6	60	0,01
Sexo feminino	53	55,2	9	90	0,05
Necessidade de nova suplementação de VD	15	15,6	8	80	0,05

FONTE: O autor (2016).

Nota: Grupo 1 = 96 participantes que apresentaram melhora clínica após a suplementação de vitamina D; Grupo 2 = 10 participantes que apresentaram piora clínica após a suplementação de vitamina D; VD = vitamina D; p = valor p (probabilidade de significância); Teste qui-quadrado de Pearson.

4.5.3 Fatores que influenciaram a melhora clínica após a suplementação de vitamina D

Para avaliar os diversos fatores que poderiam influenciar a resposta à suplementação de VD, foi aplicado o modelo de regressão logística multivariada considerando como variável dependente a diminuição da gravidade da DA após o uso de VD e como independentes o sexo, a idade, a estação do ano, o fototipo, a renda familiar, o uso de filtro solar, a exposição solar, a presença de infecção bacteriana secundária, a positividade do teste cutâneo alérgico de leitura imediata e os tratamentos instituídos.

Destes, o sexo feminino teve chance de quatro vezes maior de piora clínica após a suplementação de VD (tabela 9).

TABELA 9 - FATORES QUE INFLUENCIAM NA MELHORA CLÍNICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Variável	OR	IC	p
Sexo	4,0940	1,2211-13,7256	0,02
Idade	1,2964	0,7665-2,1925	0,33
Estação do ano	1,1103	0,7291-1,6907	0,62
Fototipo	0,8034	0,4719-1,3680	0,42
Renda familiar	0,9330	0,5131-1,6965	0,82
Uso de filtro solar	0,4977	0,1474-1,6812	0,26
Exposição solar adequada	2,3408	0,7633-7,1783	0,13
Infecção bacteriana secundária	1,8668	0,5411-6,4400	0,32
Teste cutâneo alérgico	1,3230	0,4577-3,8241	0,60
Tratamentos instituídos	2,2339	0,6550-7,6188	0,19

FONTE: O autor (2016).

Nota: Teste cutâneo alérgico = teste cutâneo alérgico de leitura imediata; VD = vitamina D; OR = *odds ratio* (razão de chances ou razão de possibilidades); IC = intervalo de confiança; p = valor p (probabilidade de significância); Regressão logística multivariada.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo a suplementação de VD, associada ao tratamento com hidratantes e corticoides tópicos, reduziu a gravidade da DA em crianças com níveis inadequados da vitamina.

Na amostra, predominou o sexo feminino. Os dados encontrados na literatura científica revelam, em concordância, predominância da DA nas meninas (BEN-GASHIR *et al.*, 2004; GILANI *et al.*, 2005; CASTRO *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2013; GILABERTE *et al.*, 2015).

A maioria das famílias recebia como renda mensal familiar um a dois salários mínimos. Para fins do estudo, foi considerado o salário mínimo regional do Paraná, do ano de 2015, no valor de R\$788,00 (BRASIL, 2015). Apesar da terapêutica da DA incluir uma abordagem multidisciplinar enfatizando a aderência e a qualidade de vida, são necessários medicamentos de uso diário e contínuo (DARSOW *et al.*, 2013). O tratamento medicamentoso visa o controle do prurido, a redução da inflamação da pele e prevenção das recorrências (RING *et al.*, 2012). Assim, o uso de hidratantes, emolientes, óleos, corticoides, imunomoduladores e anti-histamínicos são rotina dos pacientes (DARSOW *et al.*, 2013). Muitos desses produtos não estão disponíveis na rede pública de saúde, que inclui dois tipos de corticoide tópico (dexametasona e hidrocortisona) e nenhum hidratante (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA, 2015).

Não há, ao nosso conhecimento, até a presente data, publicações sobre o impacto econômico da DA na população brasileira. Porém, sabe-se que o custo das medicações nem sempre pode ser mantido por muitas das famílias, o que contribui para o fracasso e até desistência do tratamento.

No Reino Unido, no período de 1995 a 1996, o custo total anual da DA em crianças de 5 anos foi estimado em £ 47 milhões (£ 80 por criança) (EMERSON *et al.*, 2001). Um estudo americano publicado em 2016 avaliou 82 cuidadores de crianças de 6 meses a 12 anos de idade, com diagnóstico de DA, através de perguntas sobre as despesas relacionadas com a doença nas últimas 4 semanas (consultas médicas e uso de medicamentos). O custo mensal médio foi de US \$ 274 e 34,8% do total da renda mensal foi gasto no

tratamento da DA (FILANOVAKY *et al.*, 2016). Estes dados demonstram urgência na modificação de políticas públicas com fornecimento de medicações para crianças com DA.

Ainda sobre os dados clínicos dos participantes, os fototipos cutâneos 3 e 4 foram os mais frequentes. No estudo de Gilaberte *et al.* (2015) 33,0% das crianças eram fototipo 3. O serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR é responsável pelo atendimento de pacientes moradores de Curitiba e Região Metropolitana. Desta maneira, a população que é atendida no ambulatório é, em sua maioria, caucasiana (BRASIL, 2014), o que explica a baixa frequência dos fototipos 5 e 6 na amostra.

As avaliações clínicas foram realizadas em todas as estações do ano. Porém, ocorreu um maior número de consultas no inverno. Isto se deve ao fato de muitos pacientes apresentarem surtos da doença nos meses com temperaturas mais baixas. O excesso de roupas, o uso de tecidos irritantes para a pele (como a lã), a baixa umidade do ar, o uso de umidificadores (que podem aumentar a exposição a alérgenos) (CASTRO *et al.*, 2006; AMARAL *et al.*, 2012) e diminuição do uso de hidratante durante o dia, aumentam a xerose cutânea, contribuindo para agravar a DA nesta época (DARSOW *et al.*, 2013), o que culmina com a maior procura ao atendimento médico.

Mais da metade dos participantes relatava exposição solar diária adequada e a maioria permanecia no sol no período de 15 a 60 minutos. Entretanto, apenas 27,6% das crianças usavam o filtro solar diariamente. Este é um dado preocupante, já que a exposição solar inadequada e o uso do protetor solar de forma esporádica podem resultar em câncer de pele e acelerar o fotoenvelhecimento. A incidência do melanoma vem aumentando em todo o mundo (GANDINI *et al.*, 2005) e, embora seja o tipo câncer de pele menos frequente, tem alta letalidade. Os principais fatores de risco para esta neoplasia são exposição solar, fototipos 1 e 2, história familiar e pregressa de câncer de pele, imunossupressão e episódios de queimadura solar (GANDINI *et al.*, 2005; TRIPP *et al.*, 2016).

Estudo realizado em Pelotas, no Rio Grande do Sul, com indivíduos de 10 a 29 anos, concluiu que 48,7% dos entrevistados apresentaram queimadura solar no último ano, com proporção maior nos adolescentes, de cor da pele branca e o com uso irregular de fotoprotetor (HAACK *et al.*, 2008).

Desta maneira, existe uma dicotomia entre a necessidade de exposição aos raios solares para síntese de VD e os riscos de câncer de pele. Recomenda-se o uso de protetor solar diário com FPS de 30 no mínimo e que proteja contra a radiação UVA e UVB, (CRIADO *et al.*, 2012; SCHLKA *et al.*, 2014; MANNE *et al.*, 2016; TRIPP *et al.*, 2016). Nos pacientes com risco de hipovitaminose D, devem ser dosados os níveis séricos de VD e realizada a suplementação oral da vitamina, se necessária (HOLICK, 2007).

O principal sintoma relatado pelos participantes do presente estudo foi o prurido. Este dado deve ser valorizado para o diagnóstico de DA e está em concordância com a literatura atual (CASTRO *et al.*, 2006; PALLER; MANCINI, 2011). Esta é uma queixa frequente nas dermatites e, em geral, o prurido acompanha o quadro clínico desde o início. Resulta em desconforto para a criança, interfere nas atividades diárias, atrapalha o sono e dificulta o controle das lesões eczematosas.

O principal sinal menor observado na amostra foi a xerose. Sabe-se que o defeito no gene da filagrina é um fator de risco para a DA. Sem filagrina, a epiderme não exerce a função de barreira e a perda transepidérmica de água é aumentada, resultando em pele áspera e seca. A xerose contribuiu para o contato com alérgenos e agentes patogênicos, aumentando assim a exposição a gatilhos de atopia. Robl *et al.* (2014) encontraram xerose em 75,6% dos menores de 16 anos com DA e o consenso latino-americano de DA relatou que até 73,0% das crianças com a doença apresentam xerodermia (CASTRO *et al.*, 2006).

A presença de surtos da doença nos últimos 12 meses foi relatada em 43,4% dos participantes. No serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR, 78,0% dos pacientes apresentavam queixa de prurido e/ou apresentavam lesões características de DA pelo menos uma vez, nos últimos 12 meses (ROBL *et al.*, 2014). Choi *et al.* (2012) encontraram que 56,7% dos pacientes descreviam que seus sintomas não tinham sido completamente resolvidos no último ano. Isto se deve ao caráter recidivante e crônico da dermatose. Estes dados demonstram a necessidade de avaliar o paciente periodicamente, abordar a sintomatologia e a presença de prurido e xerose, que podem ser controlados com anti-histamínicos orais e hidratação. Além disso, o paciente

deve ter facilidade em agendar consultas extras no caso de crises não controladas com as medidas indicadas.

Vinte e seis participantes (17,1%) apresentaram sinais clínicos de infecção bacteriana secundária e esta foi a principal complicação da DA encontrada na amostra. Sabe-se que a infecção secundária, particularmente devido ao *Staphylococcus aureus*, é a complicação mais comum da doença (ROBL *et al.*, 2014). A prevalência da colonização por este agente em crianças com DA, na Espanha, foi de 28,3% (GILABERTE *et al.*, 2015). Travers *et al.* (2012) avaliaram o perfil microbiológico da infecção de 59 crianças com DA e verificaram que 56,0% apresentaram um episódio de infecção, dado discrepante do encontrado na amostra do presente estudo. Isto é explicado devido à metodologia do trabalho ter incluído avaliação laboratorial, com cultura de microorganismos das lesões de pele (TRAVERS *et al.*, 2012).

Todos os participantes da amostra foram submetidos ao teste cutâneo alérgico de leitura imediata. Foi encontrada positividade em 36,1% para pelo menos um extrato alergênico e o DP foi o mais frequente. No estudo brasileiro realizado com crianças de Curitiba o teste foi positivo em 31,3% para DP (ESTEVEES *et al.*, 1999).

Os aeroalérgenos, especialmente os ácaros, podem ser responsáveis por desencadear ou manter crises de DA em alguns pacientes. Especialmente o DP, é o mais prevalente nos domicílios brasileiros, principalmente em regiões de alta umidade como ocorre na cidade de Curitiba (SOUZA, ROSÁRIO, 2012). Esse aeroalérgeno é o principal responsável pela positividade nos testes realizados por um estudo multicêntrico brasileiro, o que demonstra sua importância em nosso meio (RIZZO *et al.*, 1995). Desta forma, realizar o teste cutâneo pode ser um adjuvante no controle da DA, visto que nos pacientes com teste positivo o controle ambiental poderá ser indicado.

O número de pesquisas que avaliam a gravidade da DA, os níveis séricos de VD e a sensibilização atópica é escasso na literatura. Em um estudo com 73 crianças com DA, 45,2% apresentaram sensibilização alérgica. Nesse grupo, houve uma correlação negativa entre os valores do SCORAD e níveis séricos de VD ($p = 0,047$), ou seja, pacientes com quadro clínico grave apresentavam valores vitamínicos menores. Não houve correlação no grupo que não tinha a sensibilização. Assim, os autores concluem que a VD pode

afetar a gravidade da DA, especialmente em crianças com sensibilização alérgica (AKAN *et al.*, 2013).

Na amostra estudada não houve diferença na gravidade da DA entre os grupos com teste positivo e negativo. Estudos na faixa etária pediátrica, com amostras maiores e em diferentes populações são necessários para melhor avaliar a relação do teste cutâneo alérgico de leitura imediata com os níveis séricos de VD e gravidade de DA.

A maior parte dos participantes não estava em crise no momento da avaliação. Apesar de o HC-UFPR ser referência ao atendimento dermatológico em alto nível de complexidade na faixa etária pediátrica na região, o grupo de pacientes com quadro clínico grave é menor do que os com DA leve. Este fato pode ser explicado porque os surtos têm duração curta e há bom controle da doença com o tratamento e acompanhamento adequados.

Isto está de acordo com o estudo publicado por Robl *et al.* (2016) que diagnosticou 55,2% das crianças com DA leve, 22,8% com DA moderada e 21,9% com DA grave. Entretanto, na amostra estudada por Chiu *et al.* (2013), a maioria das crianças tinham doença moderada (62,4%), seguidos de casos graves (22,6%) e leves (15,1%). E no estudo de Akan *et al.* (2013), 23,4% dos pacientes tiveram DA leve, 59,1% moderada e 17,6% grave. Isso pode ser reflexo das diferentes características étnicas de cada população e que não há homogeneidade das amostras nos diferentes estudos científicos, o que pode dificultar a comparação dos dados.

No presente estudo níveis inadequados de VD foram encontrados em 76,3% na primeira amostra coletada. Um estudo realizado na Itália avaliou 39 crianças com DA e níveis inadequados de VD foram detectados em 81,9% dos pacientes (DI FILIPPO *et al.*, 2015). Peroni *et al.* (2011) avaliaram 37 crianças com DA e encontraram níveis insuficientes de VD em 40,0% e níveis deficientes de VD em 21,0%. Chiu *et al.* (2013) mostraram que de uma coorte de 94 crianças com DA, 39,0% eram deficientes em VD, 35,0% tinham níveis insuficientes da vitamina e em 26,0% os níveis eram suficientes. Robl *et al.* (2016) concluíram que 42,9% das crianças tinham deficiência de VD e níveis inadequados da vitamina foram encontrados em 85,0% da amostra estudada.

Portanto, a porcentagem de indivíduos com DA e níveis deficientes de VD varia de 20,0% a 76,0% entre os estudos, demonstrando a importância de avaliar os níveis séricos da vitamina nos pacientes com DA.

Níveis séricos baixos de VD também são encontrados na população saudável, apesar da exposição solar necessária para manter a suficiência vitamínica ser pequena (HOLGATE; LACK, 2005). Em um estudo realizado em Boston com 307 adolescentes saudáveis (GORDON *et al.*, 2004) e em outro estudo de 23 meninas pré-adolescentes brancas (SULLIVAN *et al.*, 2005), os níveis de VD foram abaixo de 20 ng/mL em 42,0% e 48,0%, respectivamente, valores estes considerados insuficientes.

Outro estudo mostrou que 36,0% dos homens e mulheres saudáveis de pele branca (estudantes de medicina e médicos), com idades entre 18 e 29 anos, apresentaram deficiência de VD no final do inverno (TANGPRICHA *et al.*, 2002). E uma pesquisa realizada no estado americano de Maine, com meninas de 9 a 11 anos de idade, revelou que das participantes que apresentavam deficiência de VD no final do inverno, 17,0% mantiveram níveis inadequados de VD até o final do verão (SULLIVAN *et al.*, 2005).

Isto pode levar ao questionamento se os níveis vitamínicos considerados adequados atualmente precisam ser revistos para a população saudável e para os indivíduos com doenças crônicas (não apenas para a DA, mas também para a obesidade, a diabetes, pacientes em uso de anticonvulsivantes, glicocorticoides e antifúngicos). Outra dúvida é sobre os valores de VD normais para cada faixa etária, principalmente nas crianças. Desta maneira, estudos epidemiológicos são necessários para elucidar esses questionamentos e caracterizar os níveis de VD na população brasileira.

Um dos fatores importantes que influenciam nos valores de dosagem sérica de VD é a exposição solar. A cidade de Curitiba tem o menor número de dias ensolarados de qualquer capital brasileira. Em 2013, houve 116 dias de sol em Curitiba, em comparação com 184 em Nova York, 142 em Londres, 143 em Praga, e 134 em Berlim (INSTITUTO BRASILEIRO DE TURISMO, 2014). Portanto, a fotoexposição é uma condição importante a ser considerada na metodologia dos trabalhos. E, como pequenas alterações na exposição ao sol podem influenciar nos níveis de VD, isto dificulta a comparação dos dados entre as diversas pesquisas científicas.

Byremo *et al.* (2006) randomizaram crianças de 4 a 13 anos, com DA grave para ficarem 4 semanas na Gran Canaria (local de zona tropical, n=30) e na Noruega (local de zona temperada, n= 26), com um seguimento de 3 meses. Observou-se que a estadia em clima tropical, durante um mês, reduziu a gravidade do eczema atópico. A melhora do quadro clínico manteve-se por período de três meses após voltar para o local de moradia prévia. Sabe-se que o aumento da fotoexposição, resulta em maiores níveis séricos de VD. Entretanto, existe um efeito benéfico da radiação ultravioleta na dermatose. O tratamento com a radiação UVB e UVB *Narrowband* é conhecido e utilizado na DA. Foi previamente relatado que a luz solar tem efeito de melhora no eczema atópico (REYNOLDS *et al.*, 2001; TAZANEVA *et al.*, 2001) e a radiação ultravioleta em diferentes comprimentos de onda têm ação antibacteriana na pele e imunossupressora sobre a produção de superantígenos por *Staphylococcus aureus* (COOPER *et al.*, 1996; HECK *et al.*, 2004).

Na amostra estudada, ao comparar os valores medianos do SCORAD com os valores de VD (suficiente, insuficiente e deficiente), encontrou-se que participantes com níveis vitamínicos suficientes tinham menor gravidade da DA, com valores de SCORAD mais baixos corroborando com outros autores que relacionam deficiência de VD e a maior gravidade da DA (WEILAND *et al.*, 2004; KUZUME; KUSU, 2007; WILLERS *et al.*, 2007; MIYAKE *et al.*, 2010).

Um estudo chinês investigou 498 crianças com DA e 328 controles não alérgicos e concluiu que os níveis séricos de VD correlacionam inversamente com a gravidade da DA ($p<0,001$) (WANG *et al.*, 2014). Akan *et al.* (2013) avaliaram 73 crianças e concluíram que os níveis de VD dos participantes com DA moderada e grave foram significativamente menores do que aqueles com doença leve ($p=0,01$). Dado semelhante ao observado no presente estudo.

Na avaliação transversal, realizada no serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR em crianças com DA, não foram incluídos pacientes nos meses de verão (ROBL *et al.*, 2016). Nesta época do ano a condição climática é considerada por alguns pacientes com DA como fator de melhora (CASTRO *et al.*, 2006; AMARAL *et al.*, 2012). E o aumento dos níveis de VD, nesta época (HOLICK, 2007), pode contribuir para melhora clínica. No presente estudo a realização das dosagens de VD nas quatro estações do ano possibilitou verificar de forma mais acurada a relação de gravidade da doença

com os níveis de VD. Portanto nos pacientes com DA moderada e grave poderia ser indicada a dosagem periódica da vitamina nos meses de inverno, embora não seja uma indicação presente nos consensos.

Além da relação da gravidade da doença com níveis sérios de VD, encontrou-se uma diminuição da classificação de gravidade da DA depois da suplementação por três meses com VD, na amostra estudada. Este dado está em concordância com a literatura atual. Sidbury *et al.* (2008) relataram efeitos da suplementação oral com VD em crianças com DA, no período do inverno. Os pacientes (n=11) foram avaliados em um sistema de pontuação denominado *Eczema Area and Severity Index* - EASI - um grupo foi submetido a suplementação diária com 1000 UI de VD (n=5) e o outro grupo fez uso do placebo (n=6) durante 1 mês. Os pacientes foram autorizados a continuar terapias anteriormente prescritas para DA, mas foram instruídos a não iniciar novos tratamentos ao longo da pesquisa. Houve melhora na pontuação EASI no grupo que usou VD ($p = 0,04$).

Camargo *et al.* (2012) realizaram um estudo duplo-cego randomizado, controlado por placebo com 107 crianças e adolescentes com DA, habitantes da Mongólia, de 2 a 17 anos, durante o inverno. Foram distribuídos aleatoriamente colecalciferol oral (1000 UI/dia) *versus* placebo durante um mês. As crianças e os pais receberam orientações sobre a doença, cuidados básicos da pele e foi prescrito o uso de emoliente para todos da amostra. A gravidade da doença foi avaliada pela pontuação EASI. A suplementação de VD reduziu a gravidade da DA nessa população cuja localização geográfica tem menor exposição aos raios solares.

Um estudo duplo-cego randomizado avaliou os benefícios das vitaminas D e E na DA. Dos 45 pacientes, 12 foram designados para a suplementação de VD, com a dose de 1.600 UI / dia. Após 60 dias de suplementação, houve melhora nos níveis de VD ($p < 0,001$) e uma diminuição na gravidade da doença em 34,8%, na avaliação pelo SCORAD ($p = 0,004$) (JAVANBAKHT *et al.*, 2011).

Amestejani *et al.* (2012) publicaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo. Durante 60 dias, trinta pacientes receberam suplementação de 1600 UI/dia de VD e 30 receberam placebo. O

SCORAD diminuiu, independentemente da gravidade inicial da DA nos pacientes que receberam VD ($p < 0,05$).

Uma pesquisa realizada na Itália demonstrou que a suplementação de VD foi um tratamento eficaz na redução da gravidade da DA em crianças. Após 3 meses de suplementação diária de 1000UI/dia, houve um aumento nos níveis séricos da VD (níveis iniciais de $22,97 \pm 8,03$; níveis pós suplementação de $29,41 \pm 10,73$ ng/mL; $p = 0,01$) e redução do SCORAD (valor inicial de $46,13 \pm 15,68$; valor pós suplementação de $22,57 \pm 15,28$; $p < 0,001$). Demonstrando, assim, uma melhoria do quadro clínico. Além disso, houve normalização dos níveis séricos das citocinas alteradas (IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ) (DI FILIPPO *et al.*, 2015).

A VD influencia na manutenção da barreira epidérmica e a ingestão oral de VD relaciona-se com a produção das catelicidinas. Suplementação com 4000 UI via oral de VD aumentou significativamente catelicidinas em biópsias da pele lesionada em pacientes com DA ($p < 0,01$), mas não na pele sem lesão no grupo controle. Além disso, houve um pequeno (mas não estatisticamente significativo) aumento da catelicidina na pele lesionada, antes da suplementação com a VD, indicando a capacidade do paciente com DA de aumentar a síntese de catelicidina após rompimento da barreira epidérmica (HATA *et al.*, 2008).

No presente estudo, no grupo de participantes que apresentaram melhora clínica após a suplementação da vitamina, as meninas tiveram menor resposta ao tratamento. O sexo feminino tem sido associado com valores de VD mais baixos (ANDIRAN *et al.*, 2012; TOLPPANEN *et al.*, 2012), mas o motivo não está elucidado. Uma pesquisa coreana com 2.748 adolescentes, de 12 aos 18 anos, detectou que os níveis séricos mais baixos de VD foram significativamente relacionados com a DA em adolescentes do sexo feminino (LEE *et al.*, 2015).

Entre os participantes com DA leve pré suplementação de VD, dez apresentaram piora clínica, principalmente crianças na faixa etária escolar, cuja avaliação foi no inverno. A DA apresenta períodos de remissão e recidiva, portanto esta piora clínica talvez possa ser explicada pela evolução natural da dermatose. No entanto, dentre as 10 que pioraram, mesmo com a

suplementação oral de VD, oito não atingiram níveis suficientes e este fator também pode estar envolvido na piora clínica.

Uma hipótese para falha terapêutica seria o uso inadequado da medicação, mas durante a avaliação da amostra foi investigado sobre a adesão à terapêutica e todos os participantes da pesquisa relataram que fizeram uso da medicação conforme a prescrição médica. Não foram relatados efeitos colaterais ao uso da VD. Desta forma, pacientes em que foi realizada suplementação e que não apresentam melhora clínica devem coletar nova dosagem da vitamina, no intuito de tratar até que sejam atingidos os níveis adequados desta.

Além disso, a DA é uma doença multifatorial e envolve mecanismos ambientais, genéticos, farmacológicos e psicossomáticos. Portanto, VD baixa não é a única causa de não melhora clínica dos pacientes.

Observou-se que entre participantes com diagnóstico de DA moderada e grave pré suplementação de VD, dez permaneceram na categoria de gravidade de doença prévia. Das diversas variáveis avaliadas, a presença de sinais clínicos de infecção bacteriana secundária à DA teve influência significativa neste grupo. A infecção bacteriana é a principal complicação da DA e é responsável por exacerbar as lesões de pele ou mantê-las (CASTRO *et al.*, 2006; BALMA-MENA *et al.*, 2011). O *Staphylococcus aureus* secreta toxinas que agem como superantígenos e interagem com genes de susceptibilidade capazes de iniciar e/ou exacerbar o quadro clínico. Gilaberte *et al.* (2015) concluíram que 71,4% dos pacientes com DA grave foram colonizados por *Staphylococcus aureus*, e a presença da infecção bacteriana na pele piora o quadro clínico da DA.

Além disso, os pacientes com valores séricos de VD considerados insuficientes e deficientes que fizeram uso de vitamina e não apresentaram melhora clínica e/ou laboratorial devem ser investigados e melhor avaliados. Estudos futuros podem elucidar os questionamentos e auxiliar no entendimento dos fatores que influenciam na dificuldade de resposta clínica individual dos pacientes com DA.

As limitações do presente estudo incluem a falta de acompanhamento dos participantes com níveis suficientes de VD na primeira avaliação e a ausência de dosagem sérica de VD após as quatro primeiras semanas de

suplementação vitamínica. Os participantes não foram submetidos à avaliação do estado nutricional e da dieta, fatores que poderiam influenciar nos níveis séricos de VD. Não foi controlado com placebo e a vitamina não foi o único tratamento utilizado, já que todos os participantes foram tratados seguindo o protocolo do serviço para DA.

Além disso, foram utilizados mais de um *kit* da marca Liaison, Diasorin® para a realização da dosagem sérica de VD. Pois as amostras sanguíneas dos participantes foram armazenadas e processadas conforme a rotina e as recomendações do Setor de Bioquímica do Laboratório Central do HC-UFPR.

A metodologia deste trabalho foi diferente das pesquisas publicadas anteriormente (SAMOCHOCKI *et al.*, 2013; DI FILIPPO *et al.*, 2015), pois houve avaliação laboratorial dos níveis de VD antes da suplementação vitamínica. O ideal é avaliar a necessidade de suplementação nos casos de hipovitaminose D e prescrever a VD em doses adequadas para cada indivíduo, conforme o nível sérico encontrado, pois a suplementação mostrou-se um tratamento adjuvante eficaz na redução da gravidade da dermatose.

6 CONCLUSÃO

Os níveis séricos de VD foram inadequados na maioria da amostra estudada.

Os participantes com níveis suficientes de VD tinham mais DA leve.

Houve melhora dos níveis séricos de VD e diminuição da gravidade da DA depois da suplementação vitamínica.

A sensibilização alérgica determinada pelo teste cutâneo alérgico de leitura imediata não teve relação com os níveis séricos de VD ou com a gravidade da DA.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não se sabe ainda todos os efeitos imunológicos da VD no organismo humano e não há consenso na literatura sobre o benefício do uso da vitamina em doses de suplementação em pacientes pediátricos com DA. Outro questionamento é se os valores de corte para os níveis séricos adequados da VD devam ser revistos para esta população, e se realmente apresentam correlação clínica.

A porcentagem de indivíduos com DA e níveis deficientes de VD reflete a importância da avaliação dos níveis séricos da vitamina nos pacientes com a doença. Desta maneira, o autor considera necessário incluir no protocolo de atendimento dos pacientes pediátricos com DA a pesquisa de níveis séricos de VD.

REFERÊNCIAS

AKAN, A.; AZKUR, D.; GINIS, T.; TOYRAN, M.; KAYA, A.; VEZIR, E. Vitamin d level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. **Pediatric Dermatology**. v. 30, n. 3, p. 359-63, 2013.

AKDIS, C. A.; AKDIS, M.; BIEBER, T.; BINDSLEV-JENSEN, C.; BOGUNIEWICZ, M.; EIGENMANN, P.; LUGER, T. A. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. **Allergy**. v. 61, n. 8, p. 969-87, 2006.

ALVES, M.; BASTOS, M.; LEITÃO, F.; MARQUES, G.; RIBEIRO, G.; CARRILHO, F. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. v. 8, n. 1, p. 32-39, 2013.

AMARAL, C.S.F.D.; MARCH, M.D.F.B.P.; SANT'ANNA, C.C. Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 5, n. 87, p. 717-23, 2012.

AMESTEJANI, M.; SALEHI, B. S.; VASIGH, M.; SOBHKHIZ, A.; KARAMI, M.; ALINIA, H.; BEHZADI, A. H. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. **Journal of Drugs in Dermatology**. v. 3, n. 11, p. 327-30, 2012.

AMOURI, M.; MASMOUDI, A.; BORGI, N.; REBAI, A.; TURKI, H. Atopic dermatitis in Tunisian schoolchildren. **The Pan African Medical Journal**. v. 1, n. 9, 2011.

ANDIRAN, N.; ÇELİK, N.; AKÇA, H.; DOĞAN, G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**. v. 1, n. 4, p. 25-9, 2012.

AVGERINO G, GOULES AV, STAVROPOULOS PG, KATSAMBAS AD. Atopic dermatitis: new immunologic aspects. **International Journal of Dermatology**. v. 3 n. 47, p. 219-24, 2008.

BACK, O.; BLOMQUIST, H. K.; HERNELL, O.; STENBERG, B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?. **Acta Dermato-Venereologica**. v. 89, n. 1, p. 28-32, 2009.

BALMA-MENA, A.; LARA-CORRALES, I.; ZELLER, J. Colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. **International Journal of Dermatology**. v. 50, n. 6, p. 682-88, 2011.

BEN-GASHIR, M.; SEED, P.; HAY, R. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. **British Journal of Dermatology**. v. 150, n. 2, p. 284-90, 2004.

BENSON, A.; TOH, J.; VERNON, N.; JARIWALA, S. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. **Allergy**. v. 67, n. 3, p. 296-301, 2012.

BERG, N.D.; HUSEMOEN, L.L.N.; THUESEN, B.H. Interaction between filaggrin null mutations and tobacco smoking in relation to asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 129, n. 2, p. 374-80, 2012.

BOUILLON, R.; VAN SCHOOR, N.M.; GIELEN, E.; BOONEN, S.; MATHIEU, C.; VANDERSCHUEREN, D.; LIPS, P. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. **The**

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v. 98, n. 8, p. 1283-1304, 2013.

BRASIL. Ministério do trabalho. Decreto nº 8.381, de 01 de janeiro de 2015, 2015. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil.** Brasília, DF, 01 jan. 2015.

BRASIL. Instituto Brasileiro de geografia e Estatística (I.B.G.E). **Censo demográfico 2014.** Disponível em:< [http://www. ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)>. Acesso em: 25 jun. 2014.

BREHM, J.M.; ACOSTA-PEREZ, E.; KLEI, L. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Home.** v. 186, p. 140–6, 2012.

BYREMO, G.; RØD, G.; CARLSEN, K. Effect of climatic change in children with atopic eczema. **Allergy.** v. 61, n. 12, p.1403-10, 2006.

CAMARGO, C.A.; GANMAA, D.; SIDBURY, R.; ERDENEDELGER, K.; RADNAAKHAND, N.; KHANDSUREN, B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** v.134, n. 4, p. 831-35, 2014.

CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MELO, K.C.; NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D. Prevalence of atopic eczema and associated symptoms in school children. **Jornal de pediatria.** v. 80, n. 1, p. 60-64, 2004.

CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MELO, K.C.D.; NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D. Prevalência de asma e de sintomas relacionados entre escolares de São Paulo, Brasil: 1996 a 1999. Estudo da reatividade brônquica entre adolescentes asmáticos e não asmáticos. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Revista Brasileira**

de Alergia e Imunopatologia. v. 24, n. 3, p. 77-89, 2001.

CASTRO, A.P.M.; SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.; RIZZO, M.C.F.V.; FERNANDES, M.D.F M.; VALE, S.O. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica: opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia.** v. 29, n. 6, p. 268-82, 2006.

CARR, W.W.. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. **Pediatric Drugs.** v. 15, n. 4, p. 303-10, 2013.

CHANG, Y.S.; CHOU, Y.T.; LEE, J.H.; LEE, P.L.; DAI, Y.S.; SUN, C. Atopic dermatitis, Melatonin and Sleep Disturbance. **Pediatrics.** v. 134, p. 397-405, 2014.

CHIU, Y.E.; HAVENS, P.L.; SIEGEL, D.H. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. **Journal of the American Academy of Dermatology.** v. 69, n. 1, p. 40-6, 2013.

CHOI, W.J.; KO, J.Y.; KIM, J.W. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis: a cross-sectional study of 6,453 Korean preschool children. **Acta dermato-venereologica.** v. 92, n. 5, p. 467-71, 2012.

CHONG NETO, H. J.; ROSARIO, N. A. Studying specific IgE: in vivo or in vitro. **Allergologia et immunopathologia.** v. 37, n. 1, p. 31-35, 2009

COOPER, K.D. Cell-Mediated Immunosuppressive Mechanisms Induced by UV Radiation. **Photochemistry and photobiology.** v. 63, n. 4, p. 400-06, 1996.

CIENTÍFICO, C.; LEITE, C.A.C. **Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes, 2014.** Disponível em:<www.sbp.com.br>. Acesso em:

22 ago. 2016.

CRIADO, P.R.; MELO, J.N.D.; OLIVEIRA, Z.N.P.D. Fotoproteção tópica na infância e na adolescência. **Jornal de Pediatria**. v. 88, n. 3, p. 203-10, 2012.

DARSOW, U.; WOLLENBERG, A.; SIMON, D. Difficult to control atopic dermatitis. **World Allergy Organization Journal**. v. 6, n. 6, p. 1-5, 2013.

DIASORIN. 25-hydroxyvitamin D Liaison kit instructon manual. **Catalog nº 26757k-Stillwater**. MN, USA. 2003.

DI FILIPPO, P.; SCAPARROTTA, A.; RAPINO, D. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. **International Archives of Allergy and Immunology**. v. 166, n. 2, p. 91-96, 2015.

DORTAS JUNIOR, S. D; LEV, S. A. P; PIRES, A. H. S.; ABE, A. T.; VALLE, S. O. R.; COELHO, V. P.; HAHNSTADT, L. R.; FRANÇA, A. T. Teste de contato atópico com aeroalérgenos: uma ferramenta promissora no diagnóstico da dermatite atópica. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v.1, n. 1, p. 65-70, 2013.

EGEBERG, A.; ANDERSEN, Y. M.; GISLASON, G.; SKOV, L.; THYSEN, J. P. Neonatal risk factors of atopic dermatitis in Denmark—Results from a nationwide register-based study. **Pediatric Allergy and Immunology**. v. 27, n. 4, p. 368-74, 2016.

EMERSON, R.; WILLIAMS, H.; ALLEN, B. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? **British Journal of Dermatology**. v. 144, n. 3, p. 514-22, 2001.

EICHENFIELD LF; BOGUNIEWICZ, M.; SIMPSON E L.; RUSSELL JJ.;

BLOCK JK.; FELDMAN SR.; CLARK AR.; TOFTE S.; JEFFREY D.; DUNN JD.; PALLER AS. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers. **Pediatrics**. v. 136, n. 3, p. 554-65, 2015.

ERKKOLA, M.; KAILA, M.; NWARU, B. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. **Clinical & Experimental Allergy**. v. 39, n. 6, p. 875-82, 2009.

ESTEVEES, P.; ROSARIO, N.; TRIPPIA, S.; CALEFFE, L. Atopic sensitization among schoolchildren and adults in Curitiba, Paraná. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 22, p. 156-60, 1999.

FERRARI, F.P. Prevalência de asma, rinite alérgica e eczema atópico em escolares de Curitiba. Paraná (**Tese de Mestrado**). Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 1997.

FILANOVSKY, M.G.; POOTONGKAM, S.; TAMBURRO, J.E.; SMITH, M.C.; GANOCY, S.J.; NEDOROST, S.T. The Financial and Emotional Impact of Atopic Dermatitis on Children and Their Families. **The Journal of Pediatrics**. v. 169, p. 284-90, 2016.

FITZPATRICK TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. **Archives of dermatology**. v.124, n. 6, p.869, 1988.

FUIANO, N.; INCORVAIA, C. Dissecting the causes of atopic dermatitis in children: less foods, more mites. **Allergology International**. v. 61, n. 2, p. 231-43, 2012.

GANDINI, S.; SERA, F.; CATTARUZZA, M.S. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. **European Journal of Cancer**. v. 41, n. 1, p. 45-60, 2005.

GERALDINI, M.; CHONG NETO, H. J.; RIEDI, C. A.; ROSÁRIO, N. A. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. **Jornal de Pediatria**. v. 89, n. 4, p. 354-60, 2013.

GILABERTE, Y.; SANMARTÍN, R.; ASPIROZ, C. Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of Staphylococcus aureus Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis. **Pediatric Dermatology**. v. 32, n. 4, p.506-13, 2015.

GILANI, S.; GONZALEZ, M.; HUSSAIN, I.; FINLAY, A.; PATEL, G. Staphylococcus aureus re-colonization in atopic dermatitis: beyond the skin. **Clinical and Experimental Dermatology**. v. 30, n.1, p.10-13, 2005.

GLADE, M.J. Vitamin D: health panacea or false prophet?. **Nutrition**. v. 29, n. 1, p. 37-41, 2013.

GOLEVA, E.; SEARING, D.A.; JACKSON, L. P.; RICHERS, B. N.,LEUNG, D. Y. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 129, p. 1243–51, 2012.

GORDON, C.M.; DEPETER, K.C; FELDMAN, H.A.; GRACE, E.; EMANS S.J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**. v. 158, n. 6, p. 531-37, 2004.

GUPTA, A.; BUSH, A.; HAWRYLOWICZ, C.; SAGLANI, S. Vitamin D and asthma in children. **Paediatric Respiratory Reviews**. v. 13, n. 4, p. 236-43, 2012.

GUPTA, A.; SJOUKES, A.; RICHARDS, D. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with

asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 184, p. 1342–9, 2011.

HAACK, R.L.; HORTA, B.L.; CESAR, J.A. Queimadura solar em jovens: estudo de base populacional no Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 42, n. 1, p. 26-33, 2008.

HANIFIN, J.M. Diagnostic features of atopic dermatitis. **Acta Dermato-Venereologica**. n. 92, p. 44-47, 1980.

HATA, T.R.; KOTOL, P.; JACKSON, M. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v.122, n. 4, p. 829, 2008.

HECK, D.E.; GERECKE, D.R.; VETRANO, A.M.; LASKIN, J.D. Solar ultraviolet radiation as a trigger of cell signal transduction. **Toxicology and Applied Pharmacology**. v. 195, n. 3, p. 288-97, 2004.

HOLGATE, S.; LACK, G. Improving the management of atopic disease. **Archives of disease in childhood**. v. 90, n. 8, p. 826-31, 2005.

HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **New England Journal of Medicine**. v. 357, n. 3, p. 266-81, 2007.

HOLICK, M.F. The Vitamin D Solution: A 3-Step Strategy to Cure Our Most Common Health Problems: Penguin, 2010.

HOLICK, M.F.; BINKLEY, N.C.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D.A.; HEANEY, R.P.; WEAVER, C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 96, n. 7, p. 1911-30, 2011.

ILLI, S.; VON MUTIUS, E.; LAU, S. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 113, n. 5, p. 925-31, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE TURISMO – EMBRATUR. Disponível em : <www.embratur.gov.br>. Acesso em 20 mar. 2014

JAVANBAKHT, M.H.; KESHAVARZ, S.A.; DJALALI, M.; SIASSI, F.; ESHRAGHIAN, M.R.; FIROOZ, A.; MIRSHAFIEY, A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**. v. 22, n. 3, p. 144-150, 2011.

KAMER, B.; PASOWSKA, R.; DÓŁKA, E.; BLOMBERG, A.; ROTSZTEJN H. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. **Postepy Dermatology Alergology**. v. 30, p. 277-81, 2013.

KAPOOR, R.; MENON, C.; HOFFSTAD, O.; BILKER, W.; LECLERC, P.; MARGOLIS, D.J. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 58, n. 1, p. 68-73, 2008.

KERLEY, C. P.; HUTCHINSON, K.; CORMICAN, L.; FAUL, J.; GREALLY, P.; COGHLAN, D.; ELNAZIR, B. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. **Pediatric Allergy and Immunology**. v. 27, n. 4, p. 404-412, 2016.

KONGBAK, M.; VON ESSEN, M.R.; BODING, L. Vitamin D up-regulates the vitamin D receptor by protecting it from proteasomal degradation in human CD4+ T cells. **PloS one**. v. 9, n. 5, 2014.

KUBO, A.; NAGAO, K.; AMAGAI, M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 122, n. 2, p. 440-47, 2012.

KUZUME, K.; KUSU, M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. **Pediatric Allergy and Immunology**. v. 18, n. 4, p. 281-87, 2007.

LEE, K.S.; SONG J.H.; RHA, Y-H; CHOI, S-H. Vitamin D Deficiency As a Risk Factor of Atopic Dermatitis in Korean Female Adolescents. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 135, n. 2, 2015.

LEVIN, J.; FRIEDLANDER, S.F; DEL ROSSO, J.Q. Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum Part 1: The Role of Filaggrin in the Stratum Corneum Barrier and Atopic Skin. **Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology**. v. 6, n.10, 2013.

LITONJUA, A.A. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. **Current opinion in Allergy and Clinical Immunology**. v. 12, n. 2, p.179, 2012.

MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.C.; CAMARGO, M.B.R.; SILVA, D.M.W.; BORGES, J.L.C.; BANDEIRA, F., LAZARETTI-CASTRO, M. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. v. 58, n. 5, 2014.

MAHON, B.D.; WITTKE, A.; WEAVER, V.; CANTORNA, M.T. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. **Journal of cellular biochemistry**. v. 89, n .5, p. 922-32, 2003.

MANNE, S.; COUPS, E.; KASHY, D. Relationship factors and couples engagement in sun protection. **Health Education Research**. p. cyw027, 2016.

MESQUITA, K.D.C; IGREJA, A.C.D.S.M.; COSTA, I.M.C. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. **Anais brasileiros de dermatologia**. v. 88, n. 6, p. 945-53, 2013.

MIYAKE, Y.; SASAKI, S.; TANAKA, K.; HIROTA, Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. **European Respiratory Journal**. v. 35, n. 6, p.1228-34, 2010.

MORGANROTH, P.A.; LIM, H.W.; BURNETT, C.T. Ultraviolet Radiation and the Skin An In-Depth Review. **American Journal of Lifestyle Medicine**. v. 7, n. 3, p. 168-81, 2013.

MUTGI, K.; KOO, J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. **Pediatric dermatology**. v. 30, n. 3, p. 303-07, 2013.

NOVAK, N.; SIMON, D. Atopic dermatitis—from new pathophysiologic insights to individualized therapy. **Allergy**. v. 66, n. 7, p. 830-39, 2011.

OKIDA, F.; MADALOSSO, G.; SOUZA, T.D.L.; POUZA, C.E.T.; SCAFF, A.; ROMITI, N. Estudo da prevalência de casos de câncer da pele e análise da eficácia da proteção solar na prevenção de lesões causadas por radiação ultravioleta em uma amostra da população. **Anais brasileiros de dermatologia**. v. 76, n. 4, p. 403-12, 2001.

OLIVEIRA, R.M.; NOVAES, J.F.; AZEREDO, L.M.; CÂNDIDO, A.P.; LEITE, I.C. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. **Public health nutrition**. v. 17, n. 4, p. 787-794, 2014.

ORANJE, A.; GLAZENBURG, E.; WOLKERSTORFER, A.; WAARD-VAN DER SPEK, D. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. **British Journal of Dermatology**. v. 157, n. 4, p. 645-48, 2007.

OU, L-S.; HUANG, J-L. Cellular aspects of atopic dermatitis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**. v. 33, n. 3, p.191-98, 2007.

PALLER, A.; MANCINI, A.J.; HURWITZ, S. Hurwitz clinical pediatric dermatology. Elsevier Saunders, ed. 3, p. 325-60, 2011.

PERONI, D.; PIACENTINI, G.; CAMETTI, E.; CHINELLATO, I.; BONER, A. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. **British Journal of Dermatology**. v. 164, n. 5, p. 1078-82, 2011.

PESERICO, A.; STÄDTLER, G.; SEBASTIAN, M.; FERNANDEZ, R.S.; VICK, K.; BIEBER, T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. **British Journal of Dermatology**. v. 158, n. 4, p. 801-07, 2008.

PETERS, B.S.E.; DOS SANTOS, L.C.; FISBERG, M.; WOOD, R.J.; MARTINI, L.A. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Annals of Nutrition and Metabolism**. v. 54, n. 1, p. 15-21, 2009.

REYNOLDS, N.J.; FRANKLIN, V.; GRAY, J.C.; DIFFEY, B.L; FARR, P.M. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. **The Lancet**. v. 357, n. 9, p. 2012-16, 2001.

RIEDI, C. A.; ROSÁRIO, N. A. Time trends in prevalence of atopic diseases in Curitiba, Brazil. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**. v. 15, p. 183-8, 2005.

RING, J.; ALOMAR, A.; BIEBER, T. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 26, n. 8, p. 1045-60, 2012.

RIZZO, M.; SOLÉ, D.; RIZZO, Â. Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras, estudo multicêntrico. **Jornal de Pediatria**. v. 71, n. 1, p. 31-5, 1995.

ROBL, R.; CARVALHO, V.O.; UBER, M., ABAGGE, K.T.; PEREIRA, R. M. Vitamina D e dermatite atópica: o que há de novo?. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**. v. 1, n. 5, p. 261-266, 2013.

ROBL, R.; ROBL, M.; SAITO, L.R; RODRIGUES, C. O.; CAT, M.N.L; CARVALHO, V.O. Dermatite atópica – perfil clínico e resposta terapêutica em pacientes pediátricos. **Jornal Paranaense de Pediatria**. v. 2, n. 3, p. 56-60, 2014.

ROBL, R.; UBER, M.; ABAGGE, K.T.; LIMA, M.N.; CARVALHO, V.O. Serum Vitamin D Levels Not Associated with Atopic Dermatitis Severity. **Pediatric Dermatology**. v. 33, n. 3, p. 283-88, 2016.

ROSARIO FILHO, N. Sensibilização atópica a aeroalérgenos em crianças asmáticas em Curitiba. **Jornal Paranaense de Pediatria**. v. 3, n. 4, p. 81-3, 2002.

ROSSO, S.; ZANETTI, R.; MARTINEZ, C. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. **British Journal**

of Cancer., v. 73, n. 11, p. 1447, 1996.

RUSSELL, M. Assessing the relationship between vitamin D3 and stratum corneum hydration for the treatment of xerotic skin. **Nutrients.** v. 4, n. 9, p. 1213-18, 2012.

SABOUNCHI, S.; BOLLYKY, J.; NADEAU, K. Review of Environmental Impact on the Epigenetic Regulation of Atopic Diseases. **Current Allergy and Asthma Reports.** v. 15, p. 533, 2015.

SAMOCHOCKI, Z.; BOGACZEWICZ, J.; JEZIORKOWSKA, R. Vitamin D effects in atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology.** v. 69, n. 2, p. 238-44, 2013.

SANTOS, B.R.; MASCARENHAS, L.P.; SATLER, F.; BOGUSZEWSKI, M.C.; SPRITZER, P.M. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC pediatrics.** v. 12, n. 1, p. 1, 2012.

SANTOS, H.L.; ROSÁRIO FILHO. N.A. Relação entre vitamina D e doenças alérgicas. **Revista Brasileira de Alergia e Immunopatologia.** v. 35, n. 1, 2012.

SCALCO, R.; PREMAOR, M.O.; FRÖEHLICH, P.E; FURLANETTO, T.W. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. **Endocrine.** v. 33, n. 1, p. 95-100, 2008.

SCHALKA, S.; STEINER, D. **Consenso Brasileiro de fotoproteção-Fotoproteção no Brasil: recomendações da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2014.** Disponível em: < www.sbd.org.br>. Acesso em 10 abr. 2016.

SEARING, D.A.; LEUNG, D.Y. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. **Immunology and Allergy Clinics of North America**. v. 30, n. 3, p. 397-409, 2010.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA. **Elenco oficial dos medicamentos disponibilizados pela rede própria do Programa Farmácia Popular do Brasil**. Curitiba, 2015. Disponível em: <<http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/index.php/carta-do-sus/farmacia-popular>>. Acesso em: 26 jun. 2016.

SHEKARIAH, T.; KALAVALA, M.; ALFAHAM, M. Atopic dermatitis in children: a practical approach. **Paediatrics and Child Health**. v. 21, n. 3, p. 112-18, 2011.

SIDBURY, R.; SULLIVAN, A.; THADHANI, R.; CAMARGO, C. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. **British Journal of Dermatology**. v. 159, n. 1, p. 245-47, 2008.

SKAABY, T.E.A. Vitamin D status, filaggrin genotype, and cardiovascular risk factors: a Mendelian randomization approach. **PLoS One**., v. 8, n. 2, p. e57647, 2013.

SOLÉ, D.; ROSÁRIO, N. A. F.; SARINHO, E. S.; CAMELO-NUNES, I. C.; BARRETO, B. A., MEDEIROS, M. L. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**. v. 91, n. 1, p. 30-5, 2015.

SOUZA, C.C.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Perfil de aeroalérgenos intradomiciliares comuns no Brasil: revisão dos últimos 20 anos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 35, n. 2, p. 47-52, 2012.

STAEVA-VIEIRA, T.P.; FREEDMAN, L.P. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN- γ and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. **The Journal of Immunology**. v. 168, n. 3, p.1181-89, 2002.

SULLIVAN, S.S.; ROSEN, C.J.; HALTEMAN, W.A.; CHEN, T.C.; HOLICK, M.F. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. **Journal of the American Dietetic Association**. v. 105, n. 6, p. 971-74, 2005.

TANGPRICHA, V.; PEARCE, E.N.; CHEN, T.C; HOLICK, M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. **The American Journal of Medicine**. v. 112, n .8, p. 659, 2002.

TENERO, L.; BONER, A. L. Vitamin D supplementation in children with asthma. **Pediatric Allergy and Immunology**. v. 27, n. 4, p. 338-339, 2016.

THUESEN, B.; HEEDE, N.; TANG, L. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. **Allergy**. v. 70, n .11, p. 1501-04, 2015.

TOLPPANEN, A-M.; FRASER, A.; FRASER, W.D; LAWLOR, D.A. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D2 concentrations and vitamin D deficiency in children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 97, n. 4, p. 1202-10, 2012.

TONGKAO-ON, W.; GORDON-THOMSON, C.; DIXON, K.M. Novel vitamin D compounds and skin cancer prevention. **Dermato-endocrinology**. v. 5, n. 1, p. 20-33, 2013.

TRAVERS, J.B.; KOZMAN, A.; YAO, Y. Treatment outcomes of secondarily impetiginized pediatric atopic dermatitis lesions and the role of

oral antibiotics. **Pediatric Dermatology**. v. 29, n. 3, p. 289-96, 2012.

TRIPP, M.K.; PETERSON, S.K; PROKHOROV, A.V. Correlates of Sun Protection and Sunburn in Children of Melanoma Survivors. **American Journal of Preventive Medicine**. 2016.

TSOUKAS, C.D.; PROVVEDINI, D.M.; MANOLAGAS, S.C. 1, 25-dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. **Science**. v. 224, p. 438-40, 1984.

TZANEVA, S.; SEEBER, A.; SCHWAIGER, M.; HÖNIGSMANN, H. TANEW, A.. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 45, n. 4, p. 503-07, 2001.

VAN DEN OORD, R.A.; SHEIKH, A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**. v. 339, 2009.

ZIEROLD, C.; MINGS, J.A.; DELUCA, H.F. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. **Journal of cellular biochemistry**. v. 88, n. 2, p. 234-237, 2003.

WANG, S.S.; HON, K.L; KONG, A.P.S.; PONG, H.N.H.; WONG, G.W.K.. LEUNG, T.F. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. **Pediatric Allergy and Immunology**. v. 25, n. 1, p. 30-35, 2014.

WEBER MB, LORENZINI D, REINEHR CPH, LOVATO B. Assessment of the quality of life of pediatric patients at a center of excellence in dermatology in southern Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 87, n. 5, p. 697-702, 2012.

WEILAND, S.; HÜSING, A.; STRACHAN, D.; RZEHA, P.; PEARCE, N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. **Occupational and Environmental Medicine**. v. 61, n. 7, p. 09-15, 2004.

WILLERS, S.; DEVEREUX, G.; CRAIG, L. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. **Thorax**. v. 62, n. 9, p. 773-79, 2007.

WJST, M.; DOLD, S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases?. **Allergy**. v. 54, n 7, p. 757-59, 1999.

YEN, C-H; DAI, Y-S; YANG, Y-H; WANG, L-C ;LEE, J-H; CHIANG, B-L. Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**. v. 100, n. 1, p. 66-73, 2008.

ZITTERMANN, A.; PROKOP. S.; GUMMERT, J.; BORGERMANN, J. Safety issues of vitamin D supplementation. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**. v. 13, n. 1, p. 4-10, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - PUBLICAÇÕES SOBRE NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E GRAVIDADE DE DERMATITE ATOPICA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA.....	117
APÊNDICE 2 - PUBLICAÇÕES COM SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E GRAVIDADE DE DERMATITE ATOPICA	118
APÊNDICE 3 – CRONOGRAMA.....	119
APÊNDICE 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..	120
APÊNDICE 5 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	122
APÊNDICE 6 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DO ESTUDO.....	123
APÊNDICE 7 - PARTICIPANTES QUE APRESENTARAM O TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA POSITIVO E RESPECTIVOS EXTRATOS.....	124
APÊNDICE 8 - OUTRAS PRODUÇÕES.....	125

APÊNDICE 1 - PUBLICAÇÕES SOBRE NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E GRAVIDADE DE DERMATITE ATOPICA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

Autor	Ano	País	Número de casos	Método	Resultado
Peroni <i>et al.</i>	2011	Itália	37 crianças com DA	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	VD elevada associada à menor SCORAD ($p < 0,05$)
Chiu <i>et al.</i>	2013	Estados Unidos	94 crianças com DA	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	Correlação VD com SCORAD não significativa ($p = 0,99$)
Akan <i>et al.</i>	2013	Turquia	73 crianças com DA	Testes cutâneos alérgicos Dosagem de IgE total, 25-OH D sérica, SCORAD	Correlação negativa entre o SCORAD e os níveis séricos de VD no grupo com sensibilização ($p = 0,04$)
Gilaberte <i>et al.</i>	2015	Espanha	114 crianças com DA	Dosagem de IgE total, Cultura <i>S. aureus</i> , SCORAD	Presença de <i>S. Aureus</i> está associada a menores níveis de VD ($p=0,001$)
Robl <i>et al.</i>	2016	Brasil	105 crianças com DA	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	Correlação VD com SCORAD não significativa ($p = 0,60$)

FONTE: Peroni *et al.* (2011), Chiu *et al.* (2013), Akan *et al.* (2013), Gilaberte *et al.* (2015) e Robl *et al.* (2016).

NOTA 1: Tabela elaborada pela autora (2016).

NOTA 2: DA= dermatite atópica; VD = vitamina D; UI = unidades internacionais; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; 25-OH D = calcidiol; IgE= Imunoglobulina E; p = valor p (probabilidade de significância).

APÊNDICE 2 - PUBLICAÇÕES COM SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E GRAVIDADE DE DERMATITE ATÓPICA

Autor	Ano	País	Número de casos	Intervenção	Duração	Método	Resultado
Sidbury <i>et al.</i>	2008	Estados Unidos	5 crianças com DA (VD) 6 crianças com DA (placebo)	1000 UI VD/dia ou placebo	1 mês	Score IGA Dosagem 25-OH D sérica	Melhora em 4/5 com VD e 1/6 Placebo (p = 0,04)
Hata <i>et al.</i>	2008	Estados Unidos	14 adultos com DA 14 adultos controles	4000 UI VD/dia	21 dias	Biopsia de pele normal e com lesão-dosagem RNAm de catelicidinas	Aumento na expressão de catelicidina na pele lesionada da DA (p <0,01)
Amestajani <i>et al.</i>	2012	Irã	30 adultos com DA (VD) 30 adultos com DA (placebo) 12 adultos com DA (VD)	1600 UI VD/dia	60 dias	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	Melhora do SCORAD no grupo vitamina D (p <0,05)
Javanbakht <i>et al.</i>	2012	Irã	11 adultos com DA (VE) 11 adultos com DA (VD + VE)	1600 UI VD/dia 600 UI VE/dia	60 dias	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica Dosagem α -tocoferol	Redução do SCORAD nos 3 grupos, porém maior no grupo VD + VE (p = 0,004)
Samochocki <i>et al.</i>	2013	Polônia	95 crianças com DA 58 crianças controles	2000 UI VD	3 meses	25-OH D sérica, SCORAD	Redução do SCORAD (p <0,05)
Camargo <i>et al.</i>	2014	Estados Unidos	107 crianças mongóis com DA	1000 UI VD/dia ou placebo	1 mês	25-OH D sérica, EASI	Melhora do EASI no grupo vitamina D (p=0,04)
Di Filippo <i>et al.</i>	2015	Itália	39 crianças com DA 20 crianças controles	1000 UI VD	3 meses	Dosagem de citocinas 25-OH D sérica, SCORAD	Redução do SCORAD (p <0,001)

FONTE: Sidbury *et al.* (2008), Hata *et al.* (2008), Amestajani *et al.* (2012), Javanbakht *et al.* (2012), Samochocki *et al.* (2013), Camargo *et al.* (2014), Di Filippo *et al.* (2015).

NOTA 1: Tabela elaborada pela autora (2016).

NOTA 2: DA= dermatite atópica; VD = vitamina D; VE = vitamina E; UI = unidades internacionais; RNAm= RNA (ácido ribonucleico) mensageiro; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; 25-OH D = calcidiol; IgE= Imunoglobulina E; EASI = Área eczema e Índice de Gravidade; p = valor p (probabilidade de significância).

APÊNDICE 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Renata Robl, Vânia Oliveira de Carvalho e Kerstin Taniguchi Abagge, pesquisadoras da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando seu filho a participar de um estudo intitulado **“Relação da gravidade da dermatite atópica com os níveis séricos de vitamina D”**. Este estudo contribuirá com mais conhecimentos sobre os ~~níveis~~ da vitamina D em pacientes pediátricos com dermatite atópica.

Objetivo: o objetivo desta pesquisa é demonstrar quais são os efeitos da vitamina D na terapêutica da dermatite atópica em ~~paciente pediátricos~~.

Como será feita: caso seu filho participe da pesquisa, será necessário examiná-lo sem roupas. Você deverá permanecer no consultório enquanto seu filho é examinado, durante aproximadamente 30 minutos. Seu filho será submetido ao teste cutâneo de leitura imediata e a coleta de sangue no laboratório do Hospital de Clínicas/UFPR. Você deverá permanecer no box de consulta e de coleta enquanto ocorre a realização do exame, durante aproximadamente 10 minutos cada. Se for diagnosticado níveis inadequados de vitamina D, será prescrito ao seu filho medicação Depura Kids (Laboratório Sanofi), frascos 10 ml (1 gota = 200 U de vitamina D) ou Addera D₃ (Laboratório ~~Farmasa~~), capsulas com 1000U, 7000U ou 50000 U, na dose determinada pelo médico atendente, conforme os resultados dos níveis séricos de vitamina D, por 3 meses. Esta medicação será fornecida pela equipe médica. Após este período, haverá uma nova avaliação clínica e laboratorial. Durante a avaliação, se houver lesões de pele ou relato dos responsáveis e observação médica de piora do quadro clínico, a pesquisadora será responsável pelo registro fotográfico com câmera fotográfica própria do Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas/UFPR.

Benefícios: esperamos com essa pesquisa alertar os médicos e estudantes sobre as alterações da pele dos pacientes com níveis inadequados de vitamina D. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Contato: as pesquisadoras Renata Robl (natarobl@hotmail.com), Vânia Oliveira de Carvalho (rcarvalho50@hotmail.com) e Kerstin Taniguchi Abagge (kerstinabagge@gmail.com) médicas da Dermatologia Pediátrica deste Hospital, responsáveis por este estudo, poderão ser contatadas no 14º andar deste Hospital, diariamente, ou pelo telefone 3360-6351 em horário comercial para esclarecer eventuais dúvidas que o Sr. ou a Sra. possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Dúvidas: se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A participação é voluntária: a participação de seu filho neste estudo é voluntária e, se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

Confidencialidade: as informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (as pesquisadoras). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

Não haverá despesas: as despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Garantia de tratamento: você terá a garantia de que, caso seu filho necessite de tratamento e acompanhamento, estes serão feitos no ambulatório de Dermatologia Pediátrica deste Hospital, sempre que necessários.

Publicação de resultados: quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome de seu filho, e sim um código.

CEP – Hospital de Clínicas UFPR

Rubricas:

Responsável legal pelo sujeito da pesquisa _____

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei que meu filho participasse. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a participação de meu filho a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento do meu filho. Eu fui informado que meu filho será atendido sem custos para mim se ele(a) apresentar alterações de pele ou nos exames laboratoriais.

Eu concordo voluntariamente que meu filho participe deste estudo.

Assinatura do responsável legal pelo participante da pesquisa

Local: _____

Data: _____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do representante legal deste participante para este estudo.

Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE

Local: _____

Data: _____

CEP – Hospital de Clínicas UFPR

Rubricas:

Responsável legal pelo sujeito da pesquisa _____

APÊNDICE 5 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O termo de assentimento não elimina a necessidade de fazer o termo de consentimento livre e esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **"Relação da gravidade da dermatite atópica com níveis séricos de vitamina D"**. Seus pais permitiram que você participe. Queremos saber quais são os efeitos da vitamina D na terapêutica da dermatite atópica em pacientes pediátricos. As crianças que irão participar dessa pesquisa têm até 14 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no/a em no Hospital de Clínicas/UFPR, Curitiba, Paran. Caso seu filho participe da pesquisa, será necessário serão examinadas por um médico, na presença dos pais e/ou responsáveis. Serão submetidos ao teste cutâneo de leitura imediata e a coleta de sangue no laboratório do Hospital de Clínicas/UFPR. Se for diagnosticado níveis inadequados de vitamina D, será prescrito uma medicação Depura Kids (Laboratório Sanofi), frascos 10 ml (1 gota = 200 U de vitamina D), na dose determinada pelo médico atendente, conforme os resultados dos níveis séricos de vitamina D, por 3 meses. Esta medicação será fornecida pela equipe médica. Após este período, haverá uma nova avaliação clínica e laboratorial. Não haverá custos para a criança, pais ou responsáveis.

Caso aconteça algo errado, você pode procurar as pesquisadoras Renata Robl, Vânia Oliveira de Cavalho e Kerstin T. Abagge, pelos telefones (33601800, 33608351) do/a pesquisador/a. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa. Se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar às pesquisadoras Renata Robl, Vânia Oliveira de Cavalho e Kerstin T. Abagge. Eu escrevi os telefones na parte de cima desse texto.

Eu _____ aceito participar da pesquisa **"Relação da gravidade da dermatite atópica com níveis séricos de vitamina D"**. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Curitiba, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

APÊNDICE 6 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DO ESTUDO

Nome: _____ Registro HC:

--	--	--	--	--	--	--	--

Data: _____ Idade: _____ Sexo: F M Acompanhamento há: _____

Fototipo: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 Renda mensal: _____

Uso de filtro solar? ☐ Sim ☐ Não Qual fator? _____

Tempo banho de sol: ☐ <15min/dia ☐ 15-60min/dia ☐ 2-4h/dia ☐ >4hs/dia

☐ Banho de sol adequado (6-8 minutos/dia, 3 vezes/semana, com braços e pernas expostos, sem FPS)

Uso de CTC sistêmico: ☐ até 1 mês ☐ 1-3 meses ☐ >3 meses ☐ não utilizou

Uso de vitaminas: ☐ 1-6 meses ☐ > 6 meses ☐ não utilizou

Uso de antihistamínico: ☐ Não ☐ Sim Última dose? _____

Adesão ao tratamento ☐ Não ☐ Sim

Exame Dermatológico SCORAD: _____

Sinais menores associados:

☐ Prurido ☐ Xerodermia ☐ Ceratose pilar ☐ Palidez centro facial

☐ Tubérculo labial ☐ Influência emocional ☐ Início do quadro < 2 anos

☐ Fissura infralobular ☐ Prega infra-palpebral dupla

☐ Demografismo branco ☐ Eczema de mamilo ☐ Ictiose vulgar

☐ Hiperlinearidade palmo-plantar ☐ Hiperpigmentação periocular

☐ Dermatite recidivante ☐ Intolerância a lã, alimentos ou suor

☐ Prevalência dos sintomas nos últimos 12 meses

☐ Fator desencadeante? Qual? _____

☐ Infecção secundária? Qual? _____

☐ Coletou exames? Qual? _____

Prick test

Glicose		Epitélio gato	
Histamina		Epitélio cão	
Der p1		Barata	
Blomia		Gramínea	
Fungos			

Resultado: ☐ Positivo ☐ Negativo

Tratamento

- ☐ Hidratante cosmecêutico ☐ Hidratante base uréia ☐ Outro hidratante
- ☐ Oleo ☐ Antibiótico tópico ☐ Antibiótico oral
- ☐ Imunomodulador tópico ☐ Corticóide oral ☐ Corticóide tópico
- ☐ Ciclosporina: _____ (mg/kg/dia)
- ☐ Vitamina D: _____ (U/ semana) ☐ Outros _____

APÊNDICE 7 - PARTICIPANTES QUE APRESENTARAM O TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA POSITIVO E RESPECTIVOS EXTRATOS

Paciente	Extrato
2	B + F + EC
3	B
7	DP + F
10	DP + B
12	DP + B
15	EC + EG + BA
17	B + G
19	BA + G
28	F + G
31	DP + EC + EG
38	B + EC + G
42	G
48	BA
49	EG
50	B + G
54	B
69	B + BA
77	G
79	F + BA
80	DP
81	DP + B
84	DP
86	DP
87	DP + F
89	DP
90	DP + EC
91	DP + EC + G
94	DP
95	DP
97	DP
98	G + BA
100	DP
102	DP
104	F
105	DP
106	F
108	B
112	F
115	DP
116	DP
119	DP
122	DP
123	DP
125	BA
127	DP
131	BA
134	F
137	F
138	B
139	EG + EC
140	F
142	DP
147	B
149	BA
150	B + G

FONTE: O autor (2016).

NOTA: DP = *Dermatophagoides pteronyssinus*; B = *Blomia tropicalis*; F= fungos; EC = epitélio de cão; EG = gato; BA = barata; G = gramínea

APÊNDICE 8 - OUTRAS PRODUÇÕES

UBER, M.; ROBL, R.; ABAGGE, K. T.; CARVALHO, V. O.; EHLKE, P. P.; ANTONIUK, S. A.; WERNER, B. Hematohidrosis: insights in the pathophysiology. **International journal of dermatology**, v. 54, n. 12, p.542-543, 2015.

ROSVAILER, M. S. C.; CARVALHO, V. O.; ROBL, R.; UBER, M.; ABAGGE, K. T.; MARINONI, L. P. Not only athlete's foot survives in feet. **Archives of disease in childhood-Education & practice edition**, v. 100, n. 2, p. 112-112, 2015.

UBER, M.; ROBL, R.; CARVALHO, V. O.; ABAGGE, K. T.; VALÉRIO, T. S.; MARINONI, L. P.; COSECHEN, R. M. Open season: select the best'beast'for each skin lesion. **Archives of disease in childhood. Education and practice edition**, v. 100, n. 5, p. 242, 2015.

CARVALHO, V. O.; ROBL, R.; UBER, M.; ABAGGE, K. T.; MARINONI, L. P.; PRESA, J. G. L. Nappy (diaper) rash: what else besides irritant contact dermatitis?. **Archives of disease in childhood-Education & practice edition**, v. 100, n. 4, p. 185-186, 2015.

CARVALHO, V. O.; MARKUS, J. R.; ROBL, R.; UBER, M.; ABAGGE, K. T.; MARINONI, L. P. Scalp conditions. **Archives of disease in childhood-Education and Practice edition**, v. 100, n.1, p. 11-12, 2015.

ROBL, R.; UBER, M.; ROSVAILER, M. S. C.; GIRALDI, S.; CARVALHO, V. O. Answers to Dermatophile. **Archives of disease in childhood-Education and Practice edition**, v. 100, n. 6, p. 334-335, 2015.

ROSIQUE, M. V. A.; CARVALHO, V. O.; Abagge, K. T. ; MARINONI, L. P.; UBER, M.; Robl, R. Tinea Capitis - dados epidemiológicos em um hospital universitário do sul do Brasil. **Jornal Paranaense de Pediatria**, v. 16, p. 4-7, 2015.

UBER, M.; ABAGGE, K. T.; ROBL, R.; CARVALHO, V. O.; MARINONI, L. P.
Nail changes in psoriatic children. **Indian Journal of Dermatology,
Venereology, and Leprology**, v. 82, n.3, p. 314, 2016.

ANEXOS

ANEXO 1 - PERMISSÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM DE ARTIGO, POR CORRESPONDÊNCIA ELETRÔNICA	128
ANEXO 2 - FICHA ESQUEMÁTICA PARA CÁLCULO DO SCORAD (ÍNDICE DE GRAVIDADE DE DERMATITE ATÓPICA)	129
ANEXO 3 - APROVAÇÃO DO COMITÊ EM ÉTICA E PESQUISA	130

ANEXO 1 - PERMISSÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM DE ARTIGO, POR CORRESPONDÊNCIA ELETRÔNICA

Re: Solicitação para uso de figura publicada em artigo científico - RENATA ROBL



REVISTA ASBAI [Adicionar aos contatos](#) 20/06/2016 ▶

Para: Renata Robl ✉

Cara Dra. Renata Robl,
bom dia

Autorizo a reprodução da Figura 1 do seu artigo publicado no BJAI, conforme solicitado.

Dra. L. Karla Arruda
Editora chefe do BJAI

Em 19/06/2016 11:23, Renata Robl escreveu:

Bom dia,

Meu nome é RENATA ROBL e sou uma das autoras responsáveis pelo artigo científico "Vitamina D e dermatite atópica: o que há de novo?", submetido em 26/10/2013, aceito em 9/06/2014.

Segue referencia bibliográfica: Robl, R., Carvalho, V. O., Uber, M., Abagge, K. T., & Pereira, R. M. (2013). Vitamina D e dermatite atópica: o que há de novo?. Braz. j. allergy immunol, 1(5), 261-266.

Sou aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, e estou escrevendo minha tese de mestrado. Minha orientadora é a Prof Dra Vania Oliveria de Carvalho e meu co-orientador é o Prof Dr Nelson Augusto Rosario Filho.

Gostaria de pedir a autorização da diretoria responsável pela publicação dos artigos científicos da Revista da ASBAI para a utilização da figura publicada no artigo (citada como figura 1 - Produção de vitamina D) na minha tese de dissertação.

Aguardo resposta

Atenciosamente

Renata Robl

natarobl@hotmail.com

ANEXO 2 - FICHA ESQUEMÁTICA PARA CÁLCULO DO SCORAD (ÍNDICE DE GRAVIDADE DE DERMATITE ATÓPICA)

SCORAD

Escala de avaliação de Dermatite Atópica

Nome _____

Registro _____

Data de nascimento _____

Data da consulta _____

Corticoide tópico utilizado

Potência (marca) _____

Quantidade/meses (g) _____

Número de crises /mês _____

(8,5)

(8,5)

Números entre parenteses para crianças menores de 2 anos

A: EXTENSÃO (indicar as zonas acometidas) _____

B: INTENSIDADE _____

C: SINTOMAS SUBJETIVOS, PRURIDO+ PERDA DE SONO _____

CRITÉRIO	INTENSIDADE
Eritema	_____
Lesões sensíveis ou pruriginosas	_____
Edema/pápula	_____
Escoriação	_____
Liquenificação	_____
Xerose (avaliada na pele normal)	_____

Método de Cálculo

Critérios de Intensidade

0 - ausente 1 - leve

2 - Moderado 3 - severo

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C =$ _____

Escala analógica visual
(média das 3 últimas noites e dias)

Prurido (0-10)
0
10

Perda de sono (01-10)
01
10

Tratamento: _____

Observações: _____

ANEXO 3 - APROVAÇÃO DO COMITÊ EM ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação da gravidade da dermatite atópica com os níveis séricos de vitamina

D Pesquisador: Vânia Oliveira de Carvalho **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 28432914.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 542.627.

Data da Relatoria: 27/01/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte, prospectivo e intervencionista envolvendo amostra de 200 crianças atendidas no serviço de dermatologia pediátrica do HC- UFPR durante período de dois anos (2014-2015). Pretende verificar se a suplementação de vitamina D tem efeito benéfico nos pacientes com dermatite atópica, sendo realizada suplementação vitamínica se necessário mediante critérios previamente estabelecidos e baseados em evidências clínicas e laboratoriais.

A população estudada será avaliada pessoalmente pelas pesquisadoras, com um protocolo de pesquisa padrão, a fim de evidenciar e descrever as características e gravidade da dermatose. Os prontuários destes pacientes serão revisados no intuito de colher os seguintes dados: nome completo, sexo, idade, registro do Hospital de Clínicas/UFPR, tempo de acompanhamento, fototipo, tratamentos instituídos anteriormente, exposição solar, renda mensal, local de moradia, viagem recente, adesão ao tratamento, infecção secundária a dermatite atópica. As avaliações foram categorizadas de acordo com as estações do ano: inverno (períodos de 21/06 a 21/09), primavera (períodos de 22/09 a 20/12), verão (períodos de 21/12 a 19/03) e outono (períodos de 20/03 a 20/06). Avaliação Dermatológica: todos os pacientes incluídos serão submetidos a exame dermatológico completo, incluindo pele, mucosas e fâneros. O exame será realizado durante consulta ambulatorial no serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas/UFPR, com o paciente completamente despido, em ambiente aquecido, com luz apropriada, e na presença

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 542.627

Página 01 de

obrigatória da mãe ou responsável. Avaliação da gravidade da dermatite atópica e Índice SCORAD: Os pacientes serão submetidos à avaliação da gravidade de sua dermatose por meio do índice de SCORAD e a doença será classificada como leve (pontuação for menor 20), moderada (pontuação entre 20-40) ou grave (pontuação maior 40). Dosagem do nível sérico de vitamina D, de imunoglobulina E (IgE) total no soro e contagem de eosinófilos no sangue e porcentagem: Todos os pacientes serão submetidos a coleta de sangue no dia da primeira avaliação e 3 meses após o início da suplementação da vitamina D. Resultado dos exames: O resultado do exame dos pacientes será avaliado pelos pesquisadores durante a consulta ambulatorial do paciente no serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas/UFPR. Os dados serão informados para os pacientes e responsáveis. Os valores de vitamina D também serão classificados pelas pesquisadoras, em uma análise descritiva, como se segue: satisfatório (ou suficiente) maior de 30 ng/ml; insuficiente de 29 a 21 ng/ml e deficiente inferiores a 20 ng/ml. Reposição de vitamina D: Todos os pacientes com níveis indesejáveis de vitamina D serão submetidos à reposição vitamínica oral, conforme orientações da literatura atual; nos pacientes com deficiência será reposto 50.000 U por semana, durante 4 semanas; nos casos de insuficiência será prescrito 15.000U por semana, durante 4 semanas. A dose de manutenção da medicação, utilizada nos próximos dois meses será de 15.000U por semana, totalizando um total de 2 meses de tratamento. A medicação utilizada será Depura Kids, 10 ml (1 gota = 200U de vitamina D), do Laboratório Sanofi. Teste cutâneo de leitura imediata: Todos os pacientes serão submetidos a teste cutâneo de leitura imediata. Os 08 extratos padronizados da FDA allergenic® para os aeroalérgenos mais comuns utilizados são: três espécies de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, 800URC, *Dermatophagoides farinae* 800URC, *Blomia tropicalis*, 800URC), epitélio de gatos (*Felis domesticus*, 400 µgP/mL), epitélio de cães (*Canis familiaris*, 400 µgP/mL), baratas (*Blattella germanica*, 400 µgP/mL), fungos mix 400 µgP/mL (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*) e pólenes de gramíneas mix 400 µgP/mL. Além dos 08 extratos alergênicos, mais dois pontos de escarificação no antebraço serão feitos para testar a resposta à Histamina 10mg/mL, controle positivo, e , e Glicerina 50%, controle negativo.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a suplementação de vitamina D como tratamento adjuvante na dermatite atópica em pacientes avaliados no serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.

Secundariamente:

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181	CEP: 80.060-900
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 542.627

1-Determinar a gravidade da dermatite atópica;2-Avaliar os níveis séricos de vitamina D nos pacientes pediátricos com dermatite atópica;3-Realizar a reposição oral da vitamina D nos

Página 02 de

pacientes com níveis inadequados desta vitamina;4-Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D sobre a gravidade da dermatite atópica;5-Determinar a frequência de atopia, caracterizada pela resposta ao teste de cutâneo-alérgico de leitura imediata (Prick teste), para alguns antígenos ambientais;6-Avaliar os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) total no soro e contagem e porcentagem de eosinófilos no sangue.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa apresenta risco aos sujeitos inerentes a coleta de sangue, já que estes serão submetidos a exame clínico e laboratorial. A coleta de sangue poderá ser dolorosa, mas se justifica pelo benefício que poderá ser alcançado. Além disto, a coleta será realizada por profissionais habilitados e com toda a infraestrutura já existente. Trará, ainda, o benefício de reestabelecer os níveis séricos vitamínicos adequados dos pacientes com insuficiência e deficiência. Além disso, irá esclarecer aos responsáveis sobre o prognóstico da dermatite diagnosticada e poderá influenciar positivamente na resposta ao tratamento. Há os riscos existentes inerentes à realização do teste cutâneo-alérgico para aeroalérgenos, que incluem prurido ou urticária localizada na área de teste e sensação de desconforto da criança com a realização de pequenas escarificações da epiderme. Dentre os benefícios ao indivíduo pesquisado, citamos a definição do diagnóstico de atopia para o paciente, o que poderá auxiliar em medidas preventivas primárias e secundárias no desenvolvimento de doenças alérgicas identificadas no momento da pesquisa.

O estudo trará benefícios à comunidade científica, por meio das informações sobre os níveis de vitamina D na população portadora de DA, índices de hipovitaminose D, sua relação com a gravidade da dermatite atópica e a utilidade da sua reposição no tratamento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia detalhada respeitando as boas práticas de pesquisa clínica. Existe estrutura e equipe técnica adequada para realização do projeto com possibilidade de benefícios diretos aos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 542.627

Todos os termos obrigatórios apresentados adequadamente

Recomendações:

E obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Página 02 de

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto e documentações apresentados de forma adequada.

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 468/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

E dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 26 de Fevereiro de 2014

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181			
Bairro: Alto da Glória		CEP: 80.060-900	
UF: PR	Município: CURITIBA		
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041	E-mail: cep@hc.ufpr.br	

PRODUÇÃO ACADÊMICA



Brazilian Journal of Allergy and Immunology [BJAi]
© 2013 ASBAI

ASBAI

Artigo de Revisão

Vitamina D e dermatite atópica: o que há de novo?

Vitamin D and atopic dermatitis: what is new?

Renata Robl, MD¹; Vânia O. Carvalho, MD, PhD¹; Marjorie Uber, MD¹;
Kerstin T. Abagge, MD¹; Rosana M. Pereira, MD, PhD²

RESUMO

Não há consenso sobre quais são os valores ideais da vitamina D em crianças saudáveis. Porém, níveis séricos altos ou baixos parecem ter influência na fisiopatologia das doenças alérgicas. Há dados na literatura atual que demonstram os potenciais efeitos da vitamina D em aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos e suprimir a resposta inflamatória, apontando uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a gravidade da dermatite atópica. O objetivo do presente trabalho foi revisar artigos publicados sobre a relação entre níveis séricos de vitamina D e dermatite atópica, uma vez que a vitamina D tem sido implicada em várias ações imunomoduladoras e alguns estudos têm descrito sua influência na gravidade da dermatite atópica, porém com resultados conflitantes. Este estudo baseou-se em revisão de artigos originais, artigos de revisão e consensos publicados nos últimos 10 anos, obtidos a partir da pesquisa dos termos "vitamin D" e "atopic dermatitis", nos bancos de dados online. Concluímos que a suplementação da vitamina D pode trazer benefícios no tratamento da dermatite atópica. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar se existe alguma relação entre os níveis de vitamina D e a gravidade da dermatite atópica.

Descritores: Dermatite atópica, atopia, vitamina D.

1. Departamento de Pediatria - Unidade de Dermatologia Pediátrica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

2. Departamento de Pediatria - Unidade de Endocrinologia Pediátrica, HC-UFPR.

ABSTRACT

There is no consensus about optimal values of vitamin D in normal children. However, high or low serum levels seem to influence the pathophysiology of allergic diseases. There is evidence supporting the potential effects of vitamin D on increasing the activity of antimicrobial peptides and suppressing the inflammatory response, indicating an inverse relationship between vitamin D levels and the severity of atopic dermatitis. Our objective was to review published articles on the relationship between serum vitamin D levels and atopic dermatitis, as vitamin D has been implicated in several immunoregulatory actions, and some studies have reported an influence on the severity of atopic dermatitis, with conflicting results. The present study reviewed original articles, review articles, and consensus documents published in the past 10 years, retrieved in online databases using the keywords "vitamin D" and "atopic dermatitis." We conclude that vitamin D supplementation may be beneficial in the treatment of atopic dermatitis. However, more research is needed to determine whether there is any relationship between vitamin D levels and atopic dermatitis severity.

Keywords: Atopic dermatitis, atopy, vitamin D.

Correspondência para:
Renata Robl
E-mail: natarobl@hotmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 26/10/2013,
aceito em 9/06/2014.

INTRODUÇÃO

Muitos estudos têm avaliado os níveis de vitamina D (VD) com o objetivo de determinar sua influência nos mecanismos imunológicos, incluindo os mecanismos envolvidos em doenças alérgicas¹. Dados de estudos clínicos e epidemiológicos demonstram uma relação entre alergia e VD, entretanto alguns resultados são conflitantes²⁻⁴. Pesquisas sobre a suplementação de VD em pacientes com doenças alérgicas são necessárias e podem ajudar a compreender essas doenças. O presente estudo se propõe a revisar artigos originais, artigos de revisão e consensos obtidos a partir da pesquisa com os termos *vitamin D* e *atopic dermatitis*, nos bancos de dados online publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português. Especificamente, esta revisão tem por objetivo avaliar os estudos que determinaram a relação entre níveis séricos de VD e dermatite atópica (DA).

FONTES DE DADOS

Foram utilizados os bancos de pesquisa de dados MEDLINE®, Scielo®, COCHRANE® e PUBMED®, tendo sido encontrados 103 artigos publicados, em acesso realizado em 28/05/2013.

Foram incluídos os estudos em que foi realizada a dosagem de vitamina D em pacientes com DA e que continham amostra maior do que 10 casos, aqueles que avaliaram gravidade da doença e reposição de vitamina D, assim como as revisões sobre o tema e consensos, sendo excluídos os relatos de casos. Foram selecionados 17 artigos de revisão, 20 estudos originais e 2 metanálises.

A VITAMINA D E SUAS DIFERENTES AÇÕES NO ORGANISMO

A VD é uma vitamina lipossolúvel, que atua como um hormônio esteroide, cujos receptores (VDR) estão distribuídos por diversos tecidos do organismo. Assim, a VD controla o metabolismo do cálcio e fósforo, está envolvida na função neuromuscular, na inflamação, e também influencia a ação de muitos genes que regulam a proliferação, diferenciação e apoptose celular⁵.

O organismo humano produz os precursores de VD. Na pele, a exposição aos raios UVB (290-315 nm) determina a conversão da 7-deidrocolesterol (pré-vitamina D3), presente na membrana plasmática das células epiteliais, em pré-colecalciferol (pré-vitamina D3). Esta, devido à sua natureza instável, isomeriza espontaneamente a colecalciferol (vitamina D3).

Este processo é responsável por 90% dos níveis séricos de VD. Os 10% restantes são provenientes da dieta, através de alimentos naturais, alimentos fortificados por suplementação ou compostos vitamínicos com vitamina

D3 (colecalciferol) e vitamina D2 (ergocalciferol). Uma vez sintetizada ou ingerida, a vitamina D3 sofrerá duas hidroxilações sucessivas, a primeira no fígado, pela 25-hidroxilase, originando a 25-OH vitamina D3 (ou calcidiol), e posteriormente nos rins, por ação da 1 α -hidroxilase, originando por fim a forma ativa da vitamina D: 1,25 OH vitamina D3, ou calcitriol. A Figura 1 ilustra a produção de vitamina D. Sua ação efetiva ocorre pela interação com seu receptor intranuclear (VDR), formando um heterodímero que, ao ligar-se ao elemento responsivo à Vitamina D (VDRE), promove a transcrição de elementos que serão responsáveis pelos efeitos celulares, como transporte de cálcio, controle do metabolismo ósseo, regulação da proliferação e diferenciação celular.

A exposição solar necessária para manter a suficiência de VD é pequena; mesmo assim, níveis séricos baixos são encontrados em grandes proporções da população. A deficiência de vitamina D é comum em crianças e adultos e é estimado que um bilhão de pessoas no mundo tenha deficiência ou insuficiência de VD⁶.

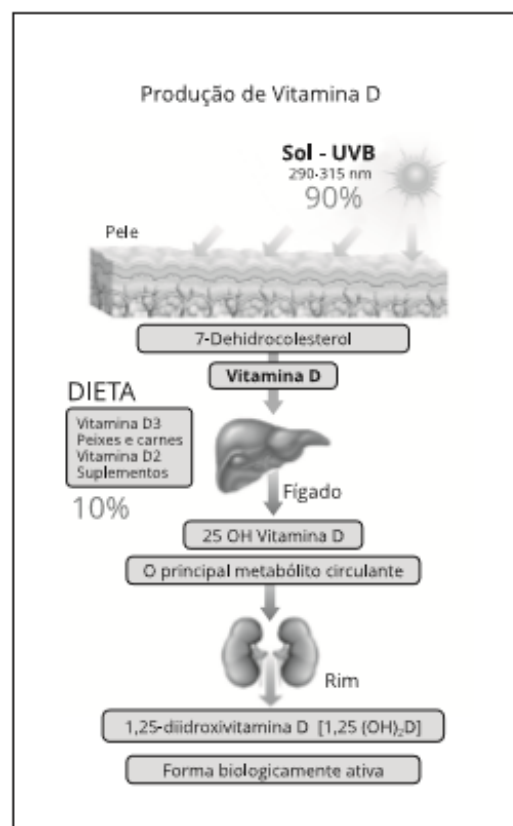


Figura 1 - Produção de vitamina D

Quando se avaliam os níveis séricos de VD, os consensos têm considerado níveis inferiores a 20 ng/mL como deficiência, níveis entre 21 e 29 ng/mL como insuficiência, e níveis superiores a 150 ng/mL como a intoxicação⁶. Estes parâmetros foram em sua maioria delineados para a prevenção da doença óssea⁶. A American Academy of Pediatrics e a Endocrine Society consideram como ponto de corte para a deficiência concentrações de VD de 20 ng/mL, e insuficiência entre 21 a 29 ng/mL⁷. Recomenda-se que os níveis séricos sejam mantidos no intervalo de suficiência, pois valores acima ou abaixo dos considerados normais podem determinar consequências clínicas¹.

Considera-se adequada a exposição solar de braços e pernas, duas vezes por semana, no período entre as 10 e 15 horas para produzir níveis ótimos da vitamina. O tempo da exposição depende do fototipo, mas geralmente a duração ideal é de 5 a 30 minutos. Tal exposição pode produzir VD suficiente para armazenamento na gordura para uso no período de inverno⁶.

Alguns fatores podem influenciar a capacidade de síntese de vitamina D determinada pela exposição solar, como período do ano (menor síntese no inverno), latitude geográfica, horário do dia, cobertura corpórea, fumaça/poluição, conteúdo de melanina e uso de proteção solar⁶.

O uso de protetor solar tem impacto sobre a síntese cutânea da VD, diminuindo intensamente a sua produção cutânea. Com fator de proteção solar (FPS) 8, esta redução é de 92,5%, enquanto com FPS 15 pode chegar a 99%⁶. O uso do protetor solar diário é amplamente recomendado por diversas especialidades médicas (dermatologistas, oncologistas, pediatras), pois é a única forma de prevenção primária do câncer de pele e do fotoenvelhecimento⁸⁻¹⁰.

Entretanto, há grande controvérsia no quanto a exposição solar sem protetor por curtos períodos de tempo (como a necessária para a síntese de VD) poderia suscitar o aparecimento de câncer de pele^{11,12}. Devido aos diversos hábitos de vida, diferentes posições geográficas e climáticas, a exposição solar não é uniforme em toda a população. E mesmo as pessoas que vivem em áreas mais ensolaradas – como próximo ao Equador – podem ter níveis da vitamina inadequados, por isso, há uma dificuldade em se estabelecer a quantidade dietética diária para complementar a produção endógena da VD.

Para manter níveis de VD entre 30-60 ng/mL, o que seria um nível ótimo, é necessária a dose diária de 400 UI para crianças de até um ano de idade, 600 UI para indivíduos entre um e 70 anos, e 800 UI para aqueles acima de 70 anos¹. No entanto, a maioria dos especialistas orienta que sem uma adequada exposição solar, crianças e adultos requerem aproximadamente 800

a 1000 UI por dia. Por isso, crianças com deficiência deveriam ser tratadas agressivamente. Um método eficaz de suplementação vitamínica é dar aos pacientes uma cápsula de 50.000 UI de vitamina D2 uma vez por semana, durante 8 semanas, seguido de 50.000 UI de vitamina D2 cada 2 a 4 semanas. Alternativamente, pode-se oferecer 1000 UI de vitamina D3 por dia ou 3000 UI de vitamina D2 por dia⁶.

A intoxicação por VD é extremamente rara, mas pode ser causada pela ingestão acidental ou intencional de doses elevadas. Doses superiores a 50.000 UI por dia ou níveis de VD maiores do que 150 ng/mL estão associadas a hipercalcemia e hiperfosfatemia⁶.

Em um estudo realizado em Boston com 307 adolescentes saudáveis¹³ e em outro estudo realizado por Sullivan com 23 meninas pré-adolescentes brancas¹⁴, os níveis de VD foram abaixo de 20 ng/mL em 42% e 48%, respectivamente, níveis estes considerados insuficientes.

Ao determinar os níveis de vitamina D, Peroni et al. avaliaram 37 pacientes pediátricos portadores de dermatite atópica e encontraram níveis insuficientes de VD em 40%, e níveis deficientes em 21%². Chiu et al. mostraram que a deficiência de VD ocorreu em 39% das 94 crianças avaliadas, 35% tinham níveis insuficientes da vitamina e em apenas 26% os níveis eram suficientes⁷. Qual seria a influência dos níveis de vitamina D na dermatite atópica?

DERMATITE ATÓPICA E VITAMINA D

É conhecido o papel da vitamina D no metabolismo do cálcio e fósforo, uma vez que a interação da 1,25-dihidroxi-vitamina D com seu receptor aumenta a absorção intestinal de cálcio em 30-40%, e a de fósforo em até 80%⁶. Recentemente, além deste papel na homeostase do cálcio, a VD tem sido reconhecida por seu efeito na imunomodulação¹⁵.

A relação entre a VD e a DA está na produção e funcionamento das catelicidinas¹. Peptídeos antimicrobianos relacionados à catelicidina são uma família de polipeptídeos encontrados nos lisossomos de macrófagos e leucócitos polimorfonucleares (PMN).

As catelicidinas têm capacidade antimicrobiana e são importantes para a defesa do hospedeiro contra infecções da pele por agentes virais e bacterianos, como o *Staphylococcus aureus*. Elas aumentam a migração celular e a secreção de citocinas e de outras moléculas sinalizadoras das células imunológicas ativadas^{16,17}. Acredita-se que a VD aumente a síntese de catelicidinas, levando ao melhor controle dos sintomas na DA. A VD aumenta a expressão gênica da catelicidina, que exibe uma atividade microbicida de amplo espectro contra bactérias, fungos e vírus^{18,19}.

Níveis baixos de catelicidinas são expressos nos queratinócitos normais. Porém, durante a inflamação a sua produção pode aumentar devido à liberação por neutrófilos e mastócitos²⁰. Alguns estudos têm demonstrado a influência da VD sobre a produção de catelicidinas pelos queratinócitos^{21,22}. Além disso, a radiação UVB induz a expressão de peptídeos antimicrobianos nos queratinócitos humanos *in vivo*²³.

A VD tem ação inibitória sobre o sistema imune adaptativo. A 1,25(OH)₂D₃ inibe a interleucina promotora de crescimento (IL-2), que é produzida pelos linfócitos T humanos²⁴. Além de diminuir a proliferação de linfócitos, reduz a produção de interferon gama, IL-5 e aumenta a produção de IL-4²⁵. No entanto, também já foi descrito o efeito inibidor de 1,25(OH)₂D₃ na produção de IL-4 e no desenvolvimento de células Th2²⁶. Estes resultados contraditórios podem ter relação com diferentes respostas em função do receptor de vitamina D. As células T têm receptores que são alvos diretos da 1,25(OH)₂D₃ *in vitro*, resultando na diferenciação das células T CD4. A ação biológica da 1,25(OH)₂D₃ é mediada pelo receptor da vitamina D (VDR), que está relacionado com a expressão da proteína do VDR que pode ser autorregulada em uma determinada célula e ainda difere em células ativadas e não ativadas²⁷. Estes eventos imunes ocorrem nas fases aguda e crônica da DA e podem ser influenciados pelos dos níveis de Vitamina D.

Além dos efeitos sobre o sistema imunológico, redução da inflamação e a prevenção de infecções, há indícios de que a VD possa diminuir a resistência aos esteroides²⁸. Desta maneira, há dados que demonstram os potenciais efeitos da VD em aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos e suprimir a resposta inflamatória. Portanto, a sua suplementação pode trazer benefícios no tratamento da DA.

Alguns autores demonstraram que a deficiência de VD pode estar associada com a gravidade da DA^{15,29-32}. Na avaliação dos níveis séricos de VD em indivíduos com DA, havia maior intensidade de sintomas (medidos pelo SCORAD - Score em DA que avalia extensão, gravidade da doença e sintomas subjetivos) nos pacientes com menores concentrações da vitamina D₂. Em um estudo com 73 crianças, os níveis de VD de participantes com DA moderada e grave foram significativamente menores do que aqueles com doença leve ($p = 0,01$)²⁹.

Isto está de acordo com dados epidemiológicos que relacionam a deficiência de VD e a gravidade de sintomas na DA³³⁻³⁶. Sidbury et al. relataram efeitos benéficos da suplementação oral com VD em crianças com DA, no período do inverno. Onze pacientes foram avaliados por meio de um sistema de pontuação denominado *Eczema Area and Severity Index* - EASI - e foram suplementados diariamente com ergocalciferol 1000 UI ou placebo durante 1 mês. Os pacientes foram autorizados

a continuar terapias anteriormente prescritas para DA, mas foram instruídos a não iniciar novos tratamentos ao longo de 1 mês. Houve melhora na pontuação EASI, favorecendo o grupo que usou vitamina D³².

Um estudo duplo-cego randomizado avaliou os benefícios das vitaminas D e E na DA. Dos 60 pacientes, 12 foram designados para a suplementação de VD, com a dose de 1.600 UI/dia. Os pacientes deste grupo, após 60 dias de suplementação, mostraram uma melhora significativa nos níveis de VD ($p < 0,001$) e exibiram diminuição significativa na gravidade da doença em 34,8%, na avaliação pelo SCORAD ($p = 0,004$)³⁷.

Amestjani et al. publicaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado com placebo. Neste estudo, 30 pacientes foram randomizados para a suplementação de 1600 UI/dia de VD e 30 pacientes receberam placebo. A pesquisa foi realizada durante 60 dias e demonstrou que o SCORAD teve melhora significativa, independentemente da gravidade inicial da DA ($p < 0,05$)³⁸.

Hata et al. demonstraram que a VD influencia na manutenção da barreira epidérmica e correlacionaram a ingestão oral de VD com a produção das catelicidinas. Foram realizadas biópsias em indivíduos sem DA ($n = 14$) e em pacientes com DA, tanto em pele normal como em pele com lesão ($n = 14$) e estas amostras foram submetidas a dosagem de RNA mensageiro para catelicidina. Em seguida, ambos os grupos receberam suplementação com 4000 UI via oral de VD, e foram realizadas novas biópsias e dosagem de RNAm. Houve aumento significativo das catelicidinas na pele lesionada de pacientes com DA ($p < 0,01$), mas não na pele ou amostras sem lesão no grupo controle. Além disso, houve um pequeno aumento (mas não estatisticamente significativo) da catelicidina na pele lesionada antes da suplementação da DA com VD, indicando a capacidade do paciente com DA de aumentar a síntese de catelicidina após rompimento da barreira epidérmica³⁹.

O papel da VD sobre a maturação e atividade das células epiteliais e dos tecidos linfoides associados ao desenvolvimento e controle das manifestações alérgicas como a DA é controverso. Estudo transversal submeteu 94 pacientes entre 1 e 18 anos ao SCORAD e a dosagem sérica de VD. A concentração sérica de VD não teve correlação significativa com a gravidade da DA ($r = 0,001$; $p = 0,99$). A pesquisa também mostrou que uma menor concentração sérica de VD foi associada significativamente com a idade de 3 anos ou mais ($p < 0,0001$), raça negra ($p < 0,0001$) e meses de inverno ($p = 0,0084$)⁷.

Apesar de existirem estudos que investigam o efeito de VD na gravidade da DA, estes possuem uma amostra pequena e a influência de sensibilização alérgica não foi avaliada. Sabe-se que pacientes com e sem sensibilização podem ter diferentes mecanismos fisiopatológicos

com apresentações clínicas semelhantes. Em trabalho realizado por Akan et al., 45,2% dos pacientes pediátricos apresentavam sensibilização alérgica (determinada por teste de punção positivo) e, neste grupo, houve uma correlação negativa entre o escore SCORAD e os níveis séricos de VD. Por outro lado, não houve correlação no grupo que não apresentava sensibilização²⁹.

A Tabela 1 resume os resultados descritos sobre a suplementação da VD na dermatite atópica.

CONCLUSÕES

Estudos apontam relação inversa entre níveis de VD e a gravidade da DA, e demonstram que a suplementação vitamínica promove alteração da imunidade e da integridade da barreira epidérmica, podendo levar à melhora clínica da DA. No entanto, estudos prospectivos com casuística maior são primordiais para esclarecer essa correlação e investigar se a suplementação de vitamina D reduz de fato a gravidade da DA em indivíduos com deficiência desta vitamina, bem como investigar qual a real influência da insuficiência de vitamina D sobre a dermatose. Além disso, devem ser consideradas as diversas variáveis de confusão, como raça, idade,

fototipo, presença de outras doenças atópicas, sexo e história familiar de atopia, com necessidade de estudos longitudinais sobre a influência da suplementação oral de VD em pacientes com DA.

AGRADECIMENTO

Ao designer gráfico Diego Carvalho pela elaboração da ilustração esquemática do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Santos HL, Rosário Filho NA. Vitamina D e doenças alérgicas. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012;35:15-24.
2. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Atopic dermatitis and vitamin D. *Paediatric Dermatology. British Association of Dermatologists*. 2011;164:1078-82.
3. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:81-7.
4. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:765-71.
5. Blanco A. Vitaminas. In: Química biológica. 6a ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1998. p. 475-81.
6. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.

Tabela 1 - Síntese dos estudos que avaliaram níveis séricos de vitamina D na dermatite atópica

Ano/ref.	Número de casos	Intervenção	Duração	Métodos	Resultado
2011 ²	37 crianças com DA	Nenhuma	Não se aplica	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	VD elevada associada à menor SCORAD (p < 0,05)
2013 ⁷	94 crianças com DA	Nenhuma	Não se aplica	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	Correlação VD com SCORAD não significativa (p = 0,99)
2013 ²⁷	73 crianças com DA	Nenhuma	Não se aplica	Testes cutâneos alérgicos Dosagem de IgE total, 25-OH D sérica, SCORAD	Correlação negativa entre o SCORAD e os níveis séricos de VD no grupo com sensibilização (p = 0,04)
2008 ³⁰	5 crianças com DA (VD) 6 crianças com DA (placebo)	1000 UI VD/dia ou placebo	1 mês	Score IGA Dosagem 25-OH D sérica	Melhora em 4/5 com VD 1/6 placebo (p = 0,04)
2012 ³⁵	12 adultos com DA (VD) 11 adultos com DA (VE) 11 adultos com DA (VD+VE)	1600 UI VD/dia 600 UI VE/dia	60 dias	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica Dosagem α -tocoferol	Redução do SCORAD nos 3 grupos, porém maior no grupo VD + VE (p = 0,004)
2012 ³⁶	30 adultos com DA (VD) 30 adultos com DA (placebo)	1600 UI VD/dia	60 dias	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	Melhora do SCORAD no grupo vitamina D (p < 0,05)
2008 ³⁷	14 adultos com DA 14 adultos controles	4000 UI VD/dia	21 dias	Biopsia de pele normal e com lesão- dosagem RNAm de catelicidinas	Aumento na expressão de catelicidina na pele lesionada da DA (p < 0,01)

DA= dermatite atópica; VD = vitamina D; VE = vitamina E; UI = unidades internacionais; RNAm= RNA (ácido ribonucleico) mensageiro; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; 25-OH D = calcidiol; IgE= Imunoglobulina E.

7. Chiu, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *Am Acad of Dermatol.* 2013;69:1-6.
8. Tongkao-on W, Gordon-Thomson C, Dixon KM, Song EJ, Luu T, Carter SE, et al. Novel vitamin D compounds and skin cancer prevention. *Dermato-Endocrinol.* 2013;5:20-33.
9. Okida F, Madalosso G, Souza TL, Pouze CET, Scaffa A, Romiti N. Estudo da prevalência de casos de câncer da pele e análise da eficácia da proteção solar na prevenção de lesões causadas por radiação ultravioleta em uma amostra da população. *An Bras Dermatol.* 2001;76:403-12.
10. Morganroth PA, Lim HW, Burnett CT. Ultraviolet radiation and the skin: an in-depth review. *AJLM.* 2013;7:168.
11. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54.
12. Gonzaga HFS, Nazari ACB, Bonessi ACN, Andreotti AQA, Jorge MA. Skin cancer: the sun exposure as a causal factor and photoprotection prevention. *J Bras Med.* 2012;100:15-20.
13. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:531-7.
14. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:971-4.
15. Mutgi K, Koo J. Update on the Role of Systemic Vitamin D in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2012;30:1-5.
16. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:261-6.
17. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Seyama K, Hashimoto K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol.* 2007;127:594-604.
18. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002;415:389-95.
19. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med.* 2010;88:441-50.
20. Lopez-Garcia B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL. Anti-Fungal Activity of Cathelicidins and their Potential Role in *Candida albicans* Skin Infection. *J Invest Dermatol.* 2005;125:108-15.
21. Wang T-T, Nestel F, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909-12.
22. Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, Hammarso A, Torma H, Ståhle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol.* 2005;124:1080-2.
23. Glaser R, Navid F, Schuller W, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1117-23.
24. Tsoukas CD, Provedini DM, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. *Science.* 1984;224:1438-40.
25. Mahon BD, Wittke A, Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem.* 2003;89:922-32.
26. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4⁺ T cells. *J Immunol.* 2002;168:1181-9.
27. Kongsbak M, von Essen MR, Boding L, Levring TB, Schjerling P, et al. Vitamin D Up-Regulates the Vitamin D Receptor by Protecting It from Proteasomal Degradation in Human CD4⁺ T Cells. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e96695.
28. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Alergy.* 2012;67:296-301.
29. Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:1-5.
30. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:179-85.
31. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:817-26.
32. Sidbury R, Sullivan AF, Thadani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol.* 2008;159:245-7.
33. Miyake Y, Sesaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium, and vitamin D intake in pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J.* 2010;35:1228-34.
34. Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax.* 2007;62:773-9.
35. Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:281-7.
36. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, et al. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med.* 2004;61:609-15.
37. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2011;22:144-50.
38. Armestajani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:327-30.
39. Hata TR, Kotol P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:829-31.

ORIGINAL ARTICLE

Pediatric Dermatology 1–6, 2016

Serum Vitamin D Levels Not Associated with Atopic Dermatitis Severity

Renata Robl, M.D., Marjorie Uber, M.D., Kerstin Taniguchi Abagge, M.D.,
Monica Nunes Lima, M.D., and Vânia Oliveira Carvalho, M.D.

Division of Pediatric Dermatology, Department of Pediatrics, Federal University of Paraná, Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba, Parana, Brazil

Abstract

Background/objectives: The objective of the current study was to determine the relationship between serum vitamin D levels and the severity of atopic dermatitis (AD) in a Brazilian population.

Methods: This was a cross-sectional study of patients younger than 14 years of age seen from April to November 2013. All patients fulfilled the Hanifin and Rajka Diagnostic Criteria for AD diagnosis. Disease severity was determined using the SCORing Atopic Dermatitis index and classified as mild (<25), moderate (25–50), or severe (>50). Serum vitamin D levels were classified as sufficient (≥ 30 ng/mL), insufficient (29–21 ng/mL), or deficient (≤ 20 ng/mL).

Results: A total of 105 patients met the inclusion criteria. Mild AD was diagnosed in 58 (55.2%) children, moderate in 24 (22.8%), and severe in 23 (21.9%). Vitamin D deficiency was observed in 45 individuals (42.9%). Of these, 24 (53.3%) had mild AD, 13 (28.9%) moderate, and 8 (17.7%) severe. Insufficient vitamin D levels were found in 45 (42.9%) individuals; 24 (53.3%) had mild AD, 9 (20.0%) moderate, and 12 (26.7%) severe. Of the 15 individuals (14.2%) with sufficient vitamin D levels, 10 (66.7%) had mild AD, 2 (13.3%) moderate, and 3 (20.0%) severe. The mean vitamin D level was 22.1 ± 7.3 ng/mL in individuals with mild AD, 20.8 ± 6.5 ng/mL in those with moderate AD, and 21.9 ± 9.3 ng/mL in those with severe AD. Variables such as sex, age, skin phototype, season of the year, and bacterial infection were not significantly associated with vitamin D levels.

Conclusion: Levels of 25-hydroxyvitamin D were deficient or insufficient in 85% of the children, but serum vitamin D concentrations were not significantly related to AD severity.

INTRODUCTION

Clinical and epidemiologic studies have suggested that vitamin D deficiency may be associated with severity of atopic dermatitis (AD) (1–5).

In an evaluation of serum vitamin D levels in individuals with AD, Peroni et al (6) reported that vitamin D deficiency may be related to the severity of AD, and in a study of 73 children, vitamin D

Address correspondence to Renata Robl, M.D., Rua Cruz e Souza 68 - Guabirota, Curitiba, Paraná, CEP 81510160, Brazil, or e-mail: natarobl@hotmail.com.

DOI: 10.1111/pde.12795

levels were significantly lower in participants with moderate to severe AD than in those with mild AD (1).

Some studies have suggested that vitamin D supplementation promotes alterations in immunity and epidermal barrier integrity, potentially leading to clinical improvements in AD, and is useful as an adjuvant treatment (5,7,8). In a double-blind clinical study, Amestjani et al (9) randomly selected 30 adults to receive 1,600 UI/day of vitamin D supplementation for 60 days and 30 to receive placebo. SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) scores significantly improved independent of initial disease severity in treated patients (9).

Although studies have investigated the effect of vitamin D on AD severity, the results are controversial. In a cross-sectional study of 94 patients ages 1 to 18 years, Chiu et al (10) used the SCORAD and serum vitamin D measurements to demonstrate that serum vitamin D levels did not significantly correlate with disease severity.

Considering these conflicting results, the objective of this study was to determine whether there is a relationship between AD severity and serum vitamin D levels in children.

METHODS

This was a cross-sectional study of children with AD seen in a Brazilian tertiary hospital in Curitiba, Paraná, in the southern part of the country (latitude 25° 25' 40" S). Patients were evaluated between April 1 and November 30, 2013, and categorized according to the season of the year in which the evaluation was performed: winter (June 21–September 21), spring (September 22–December 20), and autumn (March 20–June 20).

Children up to 14 years old who met the Hanifin and Rajka criteria (11) for AD with serum vitamin D level measurements were included. Our institution's Human Research Ethics Committee approved the study.

Use of vitamin D supplements within the past 6 months, hyperimmunoglobulin E syndrome, chronic systemic disease except asthma or allergic rhinitis, previous systemic therapy or phototherapy for AD, previous diagnosis of vitamin D deficiency, and long-term systemic corticosteroid therapy were exclusion criteria.

All patients underwent a dermatologic examination, including examination of the skin and mucosa. A pediatric dermatologist evaluated disease severity using the SCORAD index (12) and AD was classified

as mild (SCORAD score <25), moderate (25–50), or severe (>50).

All patients provided a single blood sample on the first day of the evaluation, and serum vitamin D levels were measured as 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) using a chemiluminescence microparticle immunoassay.

Vitamin D levels were classified for a descriptive analysis according to American Endocrine Society criteria as sufficient (≥ 30 ng/mL), insufficient (21–29 ng/mL), or deficient (≤ 20 ng/mL). Patients with inadequate vitamin D levels (deficient or insufficient) were subsequently given a vitamin D supplement (13).

Sex, age, skin phototype according to the Fitzpatrick classification (14), previous treatments, and the presence of cutaneous infections during the study period were analyzed.

The data were analyzed using Statistica 10.0 software (Statsoft, Tulsa, OK). Chi-square, Pearson, and Kruskal–Wallis analysis of variance tests were used. Univariate logistic regression was used to determine the relationship between serum vitamin D levels and SCORAD scores, and multivariate logistic regression was used to evaluate the association between the other variables and AD. The level of statistical significance for all tests was $p < 0.05$. The sample size was estimated to obtain a minimum test power of 90%.

RESULTS

A total of 105 patients with AD (median age 6.3 years, range 3 months to 14 years; 59 [56.2%] female) were evaluated during the study period. Evaluations were performed in the winter for 74 (70.4%) patients and in the autumn for 28 (26.8%).

The most common skin phototypes were Fitzpatrick type III ($n = 48$ [45.7%]) and IV ($n = 26$ [24.7%]). Sixteen patients (15.2%) had signs of a secondary bacterial infection at the time of evaluation. The group characteristics are described in Table 1.

The median SCORAD score was 27.9, and mild AD was diagnosed in 58 (55.2%) children, moderate in 24 (22.8%), and severe in 23 (21.9%).

Vitamin D deficiency was observed in 45 patients (42.9%), insufficient vitamin D levels in 45 (42.9%), and sufficient in 15 (14.2%). Figure 1 shows the distribution of patients in each AD severity category according to their vitamin D levels.

The median serum vitamin D concentration (25(OH)D) was 21.7 ng/mL in the study sample. Mean vitamin D levels were 22.1 ± 7.3 ng/mL in partici-

TABLE 1. Clinical and Demographic Characteristics of the Sample

Characteristic	Value
Season, n (%)	
Winter	74 (70.4)
Autumn	28 (26.8)
Spring	3 (2.8)
Sex, n (%)	
Male	46 (43.8)
Female	59 (56.2)
Skin phototype, n (%)	
I	2 (1.9)
II	24 (22.9)
III	48 (45.7)
IV	26 (24.8)
V	4 (3.8)
VI	1 (0.9)
Bacterial infection, n (%)	
Yes	16 (15.2)
No	89 (84.8)
AD severity (SCORing Atopic Dermatitis score), n (%)	
Mild (≤ 5)	58 (55.2)
Moderate (25–50)	24 (22.8)
Severe (> 50)	23 (22.0)
Vitamin D level (ng/mL), n (%)	
Sufficient (≥ 30)	15 (14.2)
Insufficient (21–29)	45 (42.9)
Deficient (≤ 20)	45 (42.9)
Vitamin D level (ng/mL), mean \pm standard deviation	
Mild AD	22.1 \pm 7.3
Moderate AD	20.8 \pm 6.5
Severe AD	21.8 \pm 9.3

AD, atopic dermatitis.

pants with mild AD, 20.8 ± 6.5 ng/mL in those with moderate AD, and 21.9 ± 9.3 ng/mL in those with severe AD.

Serum vitamin D levels in relation to the different eczema severity values for each patient are shown in Fig. 2. No association was observed between vitamin D concentration and SCORAD score ($p = 0.60$).

Figure 3 shows serum vitamin D levels according to the SCORAD severity classification; there was no significant difference between the groups. No significant association was observed between AD and the other variables, including sex, age, skin phototype, season of the year, secondary bacterial infection, and antibiotic or corticosteroid use (Table 2).

DISCUSSION

Vitamin D has been recognized for its effects on immunomodulation and calcium homeostasis (3,15,16). Studies have shown an inverse correlation between AD and serum vitamin D levels (1–9,17). The data in the literature are controversial in regard to the relationship between vitamin D levels and disease severity (10).

Peroni et al (6) evaluated 37 children with AD and found deficient vitamin D levels in 21%. Chiu et al (10) showed that 39% of a cohort of 94 children with AD who were evaluated had vitamin D deficiency. A Korean study found that lower serum vitamin D levels were not associated with AD in male adolescents but were significantly related to AD in female adolescents (18). In our sample, 42.9% of the children had vitamin D deficiency. Thus the percentage of individuals with AD with vitamin D deficiency varies from 20% to 42% between studies, demonstrating the importance of evaluating serum levels of this vitamin in patients with AD.

Different factors can influence serum vitamin D levels, and few have been evaluated or analyzed in scientific studies. For example, the geographic location of the study, diet, seasonality, AD severity, and treatments used can all affect serum vitamin D levels. One of the best-known factors is sun exposure. Curitiba has the fewest sunny days of any Brazilian state capital. In 2013, there were 116 sunny days in Curitiba (32% of the years), compared with 184 in New York, 142 in London, 143 in Prague, and 134 in Berlin (19). Therefore, sun exposure is an important fact to be considered, and it was not measured in the study. Slight changes in sun exposure could have significantly influenced the number of patients with insufficient or deficient vitamin D levels.

There is no consensus in the literature on the ideal serum vitamin D concentration for normal patients, but serum levels above or below the accepted normal range seem to have clinical consequences and influence the physiopathology of allergic diseases (6). There is also controversy regarding the recommended replacement dosage for this vitamin, especially in children with AD.

Several authors have found a significant association between inadequate vitamin D levels and AD severity, but these studies evaluated a small number of patients (1–5,20). Similar to the current study, Chiu et al (10) evaluated serum vitamin D levels in 94 children with AD and found no significant association with disease severity ($p = 0.99$).

In contrast to these findings, the multivariate regression model used in our sample indicated no association between inadequate vitamin D levels and variables such as sex, age, skin phototype, previous treatments, and cutaneous infection. Chiu et al (10) reported that lower serum vitamin D concentrations (25(OH)D) were associated with being 3 years of age or older ($p < 0.001$), female sex ($p < 0.001$), phototype VI ($p = 0.04$), and being evaluated in winter ($p = -0.04$).

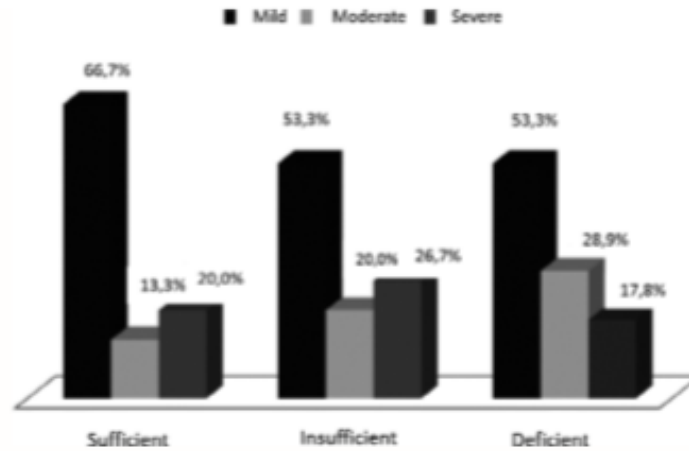


Figure 1. Distribution of atopic dermatitis severity (SCORing Atopic Dermatitis) according to serum vitamin D levels.

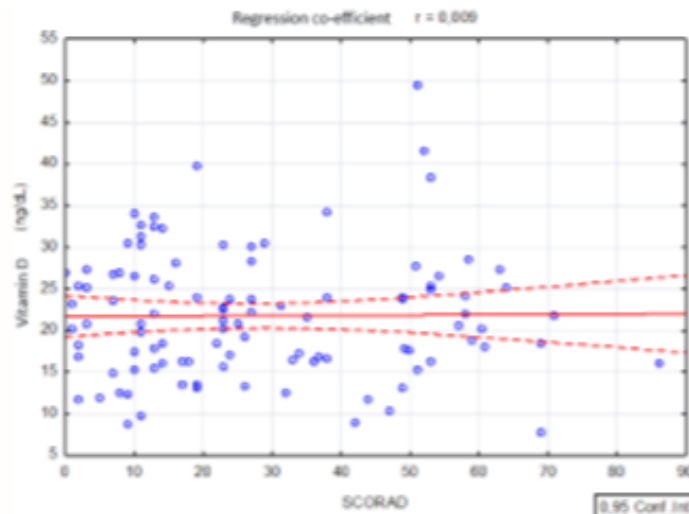


Figure 2. Correlation between serum vitamin D levels and individual SCORing Atopic Dermatitis values.

The skin of patients with AD is more susceptible to cutaneous bacterial infections and there is an association between bacteria proliferation and disease severity (19). A deficit in cathelicidin, an antimicrobial peptide, may be responsible for the increases in these infections. Recent studies have shown that vitamin D supplementation induces cathelicidin expression and reduces cutaneous antigens (8,21). In our study, we did not find an association between serum vitamin D levels and clinically detectable infection.

The capacity of vitamin D synthesis depends on factors such as the quantity of sun exposure, the time of year (less production in winter),

geographic latitude, hour of day, body covering, melanin content, and sunscreen use (13). Some authors have shown that correlations between inadequate serum vitamin D levels and AD severity are also related to atopic sensitization. Patients with and without sensitization can have different pathophysiological mechanisms and clinical presentations.

In a study by Akan et al (1), 45.2% of children demonstrated allergic sensitization (determined by an immediate hypersensitivity skin test), and there was a negative correlation between SCORAD score and insufficient serum vitamin D levels in the sensitization

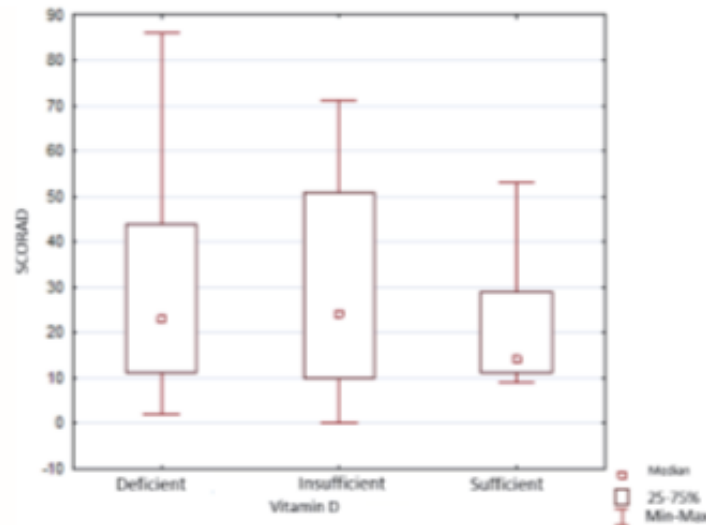


Figure 3. Serum vitamin D levels in relation to atopic dermatitis severity, as evaluated by SCORing Atopic Dermatitis values.

TABLE 2. Risk Factors Associated with Deficient Vitamin D Levels: Multivariate Logistic Regression

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)
Female	0.59 (0.15, 2.25)
Age	0.54 (0.13, 2.39)
Skin phototype III	1.26 (0.46, 3.42)
Winter	0.20 (0.02, 1.73)
Presence of bacterial infection	0.73 (0.13, 4.09)
Antibiotic treatment	0.89 (0.23, 3.38)
Corticoid use	0.53 (0.12, 2.32)

group. No correlation was observed in the nonsensitization group.

Although it is important to recognize and consider these influential factors and variables, the heterogeneity of the studied groups can create a challenge when designing clinical studies and can result in multiple confounding variables in statistical analyses.

This study demonstrated that children with AD had lower-than-normal vitamin D levels without a relationship with disease severity. Nevertheless, the role of vitamin D in AD must be clarified, especially if there is a relationship with atopic sensitization and if vitamin D replacement can reduce clinical severity.

CONCLUSION

Serum vitamin D concentrations were deficient or insufficient in most patients in the studied sample but

were not significantly related to AD severity. Further studies are needed to determine whether vitamin D deficiency is more prevalent in children with AD or whether other factors such as race or geographic location contribute to the high incidence of inadequate vitamin D levels observed in the present study. It is also important to evaluate whether vitamin supplementation has an influence on treatment response, because this could support the role of vitamin D as an important adjuvant therapy in AD treatment.

REFERENCES

1. Akan A, Azkur D, Ginis T et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol* 2013;30:359–363.
2. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:179.
3. Mutgi K, Koo J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013;30:303–307.
4. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2012;42:817–826.
5. Sidbury R, Sullivan A, Thadhani R et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245–247.
6. Peroni D, Piacentini G, Cametti E et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity

- of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078–1082.
7. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011;22:144–150.
 8. Hata TR, Kotal P, Jackson M et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829.
 9. Amestajani M, Salehi BS, Vasigh M et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:327–330.
 10. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:40–46.
 11. Hanifin JMRG. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44–47.
 12. Oranje A, Glazenburg E, Wolkerstorfer A et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157:645–648.
 13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
 14. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869–871.
 15. Castro APM, Solé D, Rosário Filho N et al. Guia prático para o manejo da dermatite atópica-opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2006;29:268–282.
 16. Heine G, Anton K, Henz BM et al. 1 α , 25-dihydroxy-vitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002;32:3395–3404.
 17. Santos HL, Filho NAR. Relação entre vitamina D e doenças alérgicas. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2012;35:15–24.
 18. Lee KS, Song J-H, Rha Y-H et al. Vitamin D deficiency as a risk factor of atopic dermatitis in Korean female adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:262.
 19. Secondary. [online]. Available at <http://www.cm-bratur.gov.br> (accessed on November 21, 2014).
 20. Cheng HM, Kim S, Park G-H et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1048–1055.
 21. Benson A, Toh J, Vernon N et al. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012;67:296–301.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA – ARTIGO REFERENTE À TESE DE DISSERTAÇÃO A SER SUBMETIDO AO PERIÓDICO *PEDIATRIC DERMATOLOGY*

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D COMO COADJUVANTE PARA REDUZIR A GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA

Robl R¹, Uber M¹, Abagge KT¹, Lima MN¹, Rosário N.A., Carvalho VO¹

1. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Resumo

Objetivo: Existem evidências de que a suplementação de vitamina D (VD) pode auxiliar o tratamento da dermatite atópica (DA). O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da suplementação de VD na gravidade da DA. **Método:** Estudo do tipo antes e depois, com coleta de dados prospectiva em menores de 14 anos. A gravidade da doença foi determinada de acordo com o índice de pontuação da DA (SCORAD) e foi classificada como leve (pontuação < 25), moderada (> 25 à < 50) ou grave (> 50). Os valores de VD foram classificados como: suficientes (> 30 ng/ml), insuficientes (29 a 21 ng/ml) e deficientes (< 20 ng/ml). Todos foram submetidos ao teste cutâneo de leitura imediata. Os participantes com níveis vitamínicos inadequados foram tratados com suplementação oral de VD durante 3 meses e reavaliados clínica e laboratorialmente após o tratamento. **Resultado:** Foram incluídos 152 participantes. A deficiência de VD ocorreu em 50 indivíduos (32,9%), níveis insuficientes de VD foram encontrados em 66 (43,4%), e em 36 (23,7%) crianças os níveis de VD foram suficientes. Aqueles com níveis vitamínicos suficientes apresentavam valores de SCORAD mais baixos, ou seja, tinham uma menor gravidade da DA ($p=0,04$). Cento e dezesseis participantes (76,3%) receberam doses de suplementação de VD e, após três meses de suplementação os valores de VD foram significativamente mais elevados (35,9 ng/ml) em comparação com os níveis iniciais (23,7 ng/ml; $p<0,001$). Ao mesmo tempo, foi observada uma redução no índice SCORAD (mediana de 19,4 antes da suplementação *versus* 12,3 após a suplementação; $p<0,001$). Dos diversos fatores que poderiam influenciar a suplementação de VD na diminuição da gravidade de DA, o sexo feminino teve menor na resposta ao tratamento ($p=0,02$).

Conclusão: A suplementação de VD promoveu melhora da classificação de gravidade da DA.

Introdução

Os efeitos da vitamina D (VD) na imunomodulação e homeostase do cálcio tem sido descritos há muitos anos [1]. Além disso, novas investigações demonstram que esta vitamina exerce influência na evolução clínica de algumas doenças e nos mecanismos imunológicos, incluindo os mecanismos envolvidos em doenças alérgicas, como asma, rinite alérgica e dermatite atópica (DA) [2 3].

Pesquisas têm sugerido uma possível influência da VD no desenvolvimento da DA [4 5], mas ambas as correlações positivas [6] e negativas [7] foram encontradas. A primeira linha de pesquisa supõe que a concentração sérica de VD não tem correlação significativa com a gravidade da DA [8 9]. Entretanto, há uma segunda hipótese que sugere uma correlação inversa entre a DA e níveis séricos de VD [10 11] e que a suplementação da vitamina poderia promover alteração da imunidade e da integridade da barreira epidérmica [12], com melhora clínica da doença [13 14].

Os resultados encontrados são conflitantes e a maioria dos estudos não é prospectivo e tem uma casuística pequena [15 16]. Além disso, há diversas variáveis que podem influenciar na análise dos dados e que, poucas vezes, são avaliadas, como a localização geográfica do estudo, a dieta, a sazonalidade, a gravidade da DA, a exposição solar, sensibilização alérgica e os tratamentos utilizados. Este estudo tem como objetivo determinar se a suplementação dessa vitamina reduz a gravidade da DA.

Métodos

População do Estudo e Desenho

Estudo do tipo antes e depois, com coleta prospectiva de dados de crianças atendidas em serviço de nível terciário, em Curitiba (Paraná, Brasil - latitude 25° 25' 40" S). As avaliações ocorreram entre janeiro de 2014 a janeiro de 2016, e foram categorizadas de acordo com as estações do ano: primavera (de 22/09 a 20/12) verão (21/12 a 19/03), outono (20/03 a 20/06) e inverno (21/06 a 21/09). Foram incluídas crianças até 14 anos que preencheram os critérios de Hanifin e Rajka [17] para diagnóstico de DA e que realizaram a dosagem sérica de VD e o teste cutâneo alérgico de leitura imediata. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Instituição.

Foram excluídos os menores que fizeram uso de suplementação vitamínica durante os 6 meses prévios à consulta e/ou aqueles com as seguintes condições: doença crônica sistêmica que não seja asma, síndrome de hiperglobulinemia E, imunodeficiências primárias, terapia sistêmica prévia ou fototerapia para tratamento de DA, deficiência de vitamina D diagnosticada anteriormente, corticoterapia crônica sistêmica.

Avaliação da Gravidade DA

A gravidade da dermatose foi avaliada por meio do índice de pontuação de gravidade da DA (SCORAD) [18], aplicado por um único médico dermatologista pediátrico. A doença foi classificada como leve (pontuação < 25), moderada (> 25 a < 50) ou grave (> 50).

Teste cutâneo alérgico de leitura imediata

O Teste cutâneo alérgico de leitura imediata foi realizado na face volar do antebraço para os aeroalérgenos comuns padronizados da FDA allergenic® (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia*, epitélio de cão e gato, baratas, fungo e pólenes de gramíneas). Glicerina 50% foi utilizado como controle negativo e histamina (10 mg/ml) como controle positivo. A reação foi avaliada depois de 15 minutos e o teste foi considerado positivo quando houve a formação de uma pápula maior ou igual a 3 mm do controle negativo.

Avaliação laboratorial – nível sérico de VD

Todos foram submetidos a coleta de sangue, no dia da primeira avaliação. O nível sérico de VD foi medido como [25 (OH) D], usando o método de Ensaio Quimioluminescente de Micropartículas (CMIA). Os valores de VD foram classificados, em uma análise descritiva, como: suficientes (> 30ng/ml), insuficientes (29 a 21ng/ml) e deficientes (< 20ng/ml) [19].

Suplementação oral de VD e reavaliação dos participantes

Participantes com concentrações vitamínicas inadequadas foram tratados com suplementação de VD. Para os participantes com deficiência foram suplementadas 50.000 UI de VD por semana, durante 4 semanas. Já para os casos de insuficiência

foram prescritas 15.000 UI por semana, durante 4 semanas. Para todos os indivíduos com níveis inadequados, a dose de manutenção da medicação utilizada nos meses seguintes ao primeiro mês do tratamento foi de 15.000 UI por semana, durante dois meses, totalizando três meses de terapêutica.

Os participantes que realizaram suplementação oral de VD foram reavaliados depois de três meses, submetidos a exame dermatológico completo, avaliação de gravidade através do índice de SCORAD e nova coleta de sangue para dosagem sérica da vitamina.

O fluxograma das avaliações clínicas e complementares dos participantes durante a pesquisa está representado na figura 1.

Tratamento da dermatite atópica

Todos os participantes foram instruídos a manter o tratamento padrão para DA com hidratante, corticoides ou imunomoduladores tópicos. Também foram fornecidas as orientações referentes a fisiopatologia da doença, fatores desencadeantes e tratamento.

Análise estatística

Os dados foram analisados no programa Statistica 10.0® (Statsoft Tulsa, OK). A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de Student e Anova de Kruskal-Wallis. A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelos testes qui-quadrado de Pearson, qui-quadrado de Pearson com correção de Yates e qui-quadrado para tendências lineares.

A correlação de Pearson e Spearman foi utilizada para estudar a associação de variáveis contínuas. O modelo de Regressão Logística Multivariada forward stepwise foi aplicado para identificar quais as principais variáveis associadas à melhora clínica da DA. Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e a amostra estudada confere poder de teste mínimo de 90%.

Resultados

A população de estudo foi de 152 participantes e 89 eram meninas (58,5%). As características da amostra estão na tabela 1. Noventa e quatro (61,8%) relatavam realizar exposição solar diária considerada adequada para síntese de VD (duração de

seis a oito minutos por dia, três vezes por semana, com braços e pernas expostas, sem uso de filtro solar).

O gráfico 1 ilustra os níveis séricos de VD conforme a classificação de suficiente, insuficiente e deficiente, em relação a gravidade da DA avaliada pela pontuação média do SCORAD. Os participantes com níveis de VD suficientes apresentavam valores de SCORAD mais baixos, ou seja, tinham uma menor gravidade da DA ($p=0,04$). Não houve diferença estatística para participantes com níveis insuficientes e deficientes de VD.

Cento e dezesseis participantes (76,3%) apresentaram níveis séricos de VD insuficientes ou deficientes. A presença de sensibilização alérgica não teve relação com a gravidade da DA ($p=0,56$).

O gráfico 2 apresenta a comparação da pontuação de gravidade da DA pelo SCORAD antes e após a suplementação de VD ($p<0,001$). Após três meses de suplementação de VD nos 116 participantes, verificou-se que os valores de VD foram significativamente mais elevados (mediana de 35,9 ng/ml) em comparação com os níveis iniciais (mediana 23,7 ng/ml; $p<0,001$). E, ao mesmo tempo, foi observada uma redução no índice SCORAD (mediana de 19,4 antes da suplementação *versus* 12,3 após a suplementação; $p<0,001$).

Após a suplementação de VD a doença foi reavaliada e reclassificada em leve, moderada e grave, conforme o SCORAD (figura 2). Houve mudança de categoria da gravidade com melhora de DA após o uso de VD em 96 (82,7%) participantes. Vinte crianças não melhoraram após a suplementação vitamínica: dez apresentaram piora da gravidade da doença e dez permaneceram na mesma categoria de gravidade da DA (tabela 2).

Comparando os grupos de participantes que apresentaram melhora da doença e os com piora clínica após a suplementação de VD, a faixa etária pré-escolar (29,1% e 40,0%, respectivamente $p=0,04$) e o inverno (15,6% e 60,0%, respectivamente; $p=0,01$) influenciaram na resposta ao tratamento, avaliada pelo SCORAD.

Os participantes que permaneceram na mesma categoria clínica tiveram mais infecção bacteriana, quando comparados aqueles que apresentaram melhora clínica depois da suplementação de VD, com valores respectivamente de 70,0% e 15,6% ($p=0,01$).

O sexo feminino teve menor resposta ao tratamento entre os participantes com melhora clínica após a suplementação de VD ($p=0,02$) – tabela 3.

Discussão

No presente estudo a suplementação de VD reduziu a gravidade da DA em crianças com níveis inadequados da vitamina.

Níveis inadequados de VD foram encontrados em 76,3% dos participantes. Peroni *et al.* avaliaram 37 crianças com DA e encontraram níveis deficientes de VD em 21,0% [10]. Chiu *et al.* mostraram que de uma coorte de 94 crianças com DA, 39,0% eram deficientes em VD. E um estudo brasileiro, com 105 crianças com DA concluiu que 42,9% tinham deficiência de VD [9]. Portanto, a porcentagem de indivíduos com DA e níveis deficientes de VD variam de 20,0% a 45,0% entre os estudos, demonstrando a importância de avaliar os níveis séricos da vitamina nos pacientes com DA.

Na amostra estudada, os participantes com níveis vitamínicos suficientes tinham uma menor gravidade da DA, com valores de SCORAD mais baixos. Diversos autores relacionam a deficiência de VD com maior gravidade da DA [2 3].

Estudo de 498 crianças chinesas com DA e 328 controles não alérgicos concluiu que os níveis séricos de VD são inversamente proporcionais à gravidade da DA ($p < 0,001$) [20]. Akan *et al.* avaliaram 73 crianças e concluíram os níveis de VD dos participantes com DA moderada e grave foram significativamente menores do que naqueles com doença leve ($p = 0,01$) [21].

Em contraste com esses achados, Chiu *et al.* avaliaram os níveis séricos de VD em 94 crianças com DA e não encontraram nenhuma associação significativa com a gravidade da doença ($p = 0,99$) [8]. Robl *et al.* também não observaram a associação entre a concentração de VD e classificação SCORAD [9].

Se os participantes com níveis baixos de VD da amostra apresentavam quadro clínico mais grave, então será que a suplementação da vitamina ajudaria no controle da dermatose? No presente estudo, após 3 meses de suplementação de VD verificou-se que os valores séricos da vitamina foram significativamente mais elevados em comparação com os níveis iniciais. Concomitantemente, foi observada uma redução no índice SCORAD. Portanto, a suplementação de VD foi um tratamento eficaz na redução da gravidade da DA. É importante salientar que tal medida terapêutica foi associada a manutenção do tratamento padrão para DA, como hidratação cutânea e uso de corticoides tópicos ou imunomoduladores para controle das crises

Sidbury *et al.* relataram efeitos da suplementação oral com VD em crianças com DA, no período do inverno. Os pacientes foram avaliados por meio de um sistema de pontuação denominado *Eczema Area and Severity Index* - EASI – um grupo foi submetido à suplementação diária com 1000 UI de VD ($n=5$) e o outro grupo fez uso do placebo ($n=6$) durante 1 mês. Houve melhora na pontuação EASI no grupo que usou VD [15].

Camargo *et al.* realizaram um estudo duplo-cego com 107 crianças da Mongólia de 2 a 17 anos, com DA, durante o inverno. Foram distribuídos aleatoriamente colecalciferol oral (1000 UI/dia) *versus* placebo durante um mês. Observaram que a suplementação de VD melhorou a gravidade DA, nessa população cuja localização geográfica tem menor exposição aos raios solares [14].

Uma pesquisa realizada na Itália demonstrou que a suplementação de VD foi um tratamento eficaz na redução da gravidade da DA em crianças. Após 3 meses de suplementação diária de 1000UI/dia, houve um aumento nos níveis séricos da VD (níveis iniciais de $22,97 \pm 8,03$; níveis pós suplementação de $29,41 \pm 10,73$ ng/ml; $p = 0,01$) e redução do SCORAD (valor inicial de $46,13 \pm 15,68$; valor pós suplementação de $22,57 \pm 15,28$; $p < 0,001$) [13].

No presente estudo depois da suplementação de VD a gravidade da doença foi reavaliada. No grupo de participantes que apresentaram melhora clínica após a suplementação da vitamina, as meninas tiveram menor resposta ao tratamento. O sexo feminino tem sido associado com valores de VD mais baixos em alguns estudos [22 23], mas o motivo não está elucidado. Uma pesquisa coreana com 2.748 adolescentes, dos 12 aos 18 anos, detectou que os níveis séricos mais baixos de VD não foram associados com gravidade DA em adolescentes do sexo masculino, mas foram significativamente relacionados com a DA em adolescentes do sexo feminino ($p=0,02$) [24].

Dez participantes apresentaram piora clínica, principalmente crianças na faixa etária escolar e cuja avaliação ocorrera no inverno. Sabe-se que a DA apresenta períodos de remissão e recidiva, portanto esta piora clínica talvez possa ser explicada pela evolução natural da dermatose. Além disso, a DA é uma doença multifatorial e envolve fatores ambientais, genéticos, farmacológicos e psicossomáticos. Portanto, a VD não é a única causa de não melhora clínica dos pacientes.

Após a suplementação de VD, dez participantes permaneceram na mesma categoria de gravidade de doença e a presença de infecção bacteriana secundária teve influência significativa neste grupo. A infecção bacteriana é a principal complicação da DA e é responsável por exacerbar as lesões de pele ou mantê-las [25].

As limitações do presente estudo são: não ter sido controlado, a falta de acompanhamento dos participantes com níveis suficientes de VD na primeira avaliação e a ausência de avaliação do estado nutricional e da dieta, fatores que podem influenciar nos níveis séricos da VD.

A metodologia deste trabalho foi diferente das pesquisas publicadas recentemente [6 13], pois houve uma avaliação laboratorial dos níveis de VD antes da

suplementação vitamínica. O ideal é avaliar a necessidade de suplementação nos casos de hipovitaminose D e prescrever a VD em doses adequadas para cada indivíduo, conforme o nível sérico encontrado.

Estudos futuros podem elucidar os questionamentos e auxiliar no entendimento dos fatores que influenciam na dificuldade de resposta clínica individual das crianças com DA.

Conclusão

A maioria dos participantes com DA apresentou valores inadequados de VD e aqueles com níveis vitamínicos suficientes tinham mais DA leve, pelo índice SCORAD. Houve melhora dos níveis séricos de VD dos participantes com DA após a suplementação vitamínica e a suplementação de VD promoveu melhora da classificação de gravidade da DA.

Os efeitos imunológicos da VD no organismo humano não são totalmente compreendidos e não há consenso na literatura sobre suplementação da vitamina em participantes pediátricos com DA. A porcentagem de indivíduos com DA e níveis deficientes de VD reflete a importância da avaliação dos níveis séricos desta vitamina nos pacientes com a doença.

Referências Bibliográficas

1. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2013;8(1):32-39
2. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *European Respiratory Journal* 2010;35(6):1228-34
3. Willers S, Devereux G, Craig L, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007;62(9):773-79
4. Mesquita KdC, Igreja ACdSM, Costa IMC. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *Anais brasileiros de dermatologia* 2013;88(6):945-53
5. Robl R, Carvalho VO, Uber M, Abagge KT, Pereira RM. Vitamina D e dermatite atópica: o que há de novo? *Braz. j. allergy immunol* 2013;1(5):261-66
6. Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;69(2):238-44
7. Thuesen B, Heede N, Tang L, et al. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. *Allergy* 2015;70(11):1501-04
8. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;69(1):40-46
9. Robl R, Uber M, Abagge KT, Lima MN, Carvalho VO. Serum Vitamin D Levels Not Associated with Atopic Dermatitis Severity. *Pediatric Dermatology* 2016

10. Peroni D, Piacentini G, Cametti E, Chinellato I, Boner A. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *British journal of dermatology* 2011;164(5):1078-82
11. Mutgi K, Koo J. Update on the Role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatric dermatology* 2013;30(3):303-07
12. Hata TR, Kotol P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;122(4):829
13. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin d supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *International archives of allergy and immunology* 2015;166(2):91-96
14. Camargo CA, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger K, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;134(4):831-35. e1
15. Sidbury R, Sullivan A, Thadhani R, Camargo C. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *British Journal of Dermatology* 2008;159(1):245-47
16. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 2011;22(3):144-50
17. Hanifin JM RG. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44-47
18. Oranje A, Glazenburg E, Wolkerstorfer A, Waard-van der Spek D. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *British Journal of Dermatology* 2007;157(4):645-48
19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007;357(3):266-81
20. Wang SS, Hon KL, Kong APs, Pong HNh, Wong GWk, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2014;25(1):30-35
21. Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. Vitamin d level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatric dermatology* 2013;30(3):359-63
22. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):25-9
23. Tolppanen A-M, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D2 concentrations and vitamin D deficiency in children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(4):1202-10
24. Lee KS, Song J-H, Rha Y-H, Choi S-H. Vitamin D Deficiency As a Risk Factor of Atopic Dermatitis in Korean Female Adolescents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135(2):AB262
25. Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, et al. Colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *International journal of dermatology* 2011;50(6):682-88

TABELA 1 - PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS NA AMOSTRA

Variável	n (%)
Sexo (F/M)	89 (58,5) / 63 (41,5)
Idade na primeira consulta (mediana, min-max)	6,6 anos (2,0 -14,0 anos)
Presença de infecção bacteriana	26 (17,1)
Faixa etária	
Lactente	23 (15,1)
Pré-escolar	69 (45,4)
Escolar	34 (22,4)
Adolescente	26 (17,1)
Fototipo	
1	3 (2,0)
2	28 (18,4)
3	59 (38,9)
4	39 (25,6)
5	20 (13,1)
6	3 (2,0)
Renda familiar per capita	
Valor da renda mensal familiar (mediana, min-max)*	1.753,25 (147,00-7.000,00)
Menos que 1 salário mínimo**	17 (11,1)
1 a 2 salários mínimos	57 (37,5)
3 a 4 salários mínimos	54 (35,7)
Mais de 4 salários mínimos	24 (15,7)
Estações do ano	
Inverno	58 (38,2)
Primavera	36 (23,7)
Verão	32 (21,0)
Outono	26 (17,1)
Tempo de exposição solar diária	
1-14 minutos	46 (30,3)
15-60 minutos	61 (40,2)
61-120 minutos	6 (4,0)
121-480 minutos	29 (19,0)
Mais que 481 minutos	10 (6,5)
Teste cutâneo alérgico de leitura imediata	
Positivo	55 (36,1)
Negativo	97 (63,9)
Uso do filtro solar diário	
Sim	42 (27,6)
Não	110 (72,4)
Índice de gravidade da DA	
SCORAD (mediana, min-max)	19,4 (0,0-86,4)
Gravidade da DA	
Leve (< 25)	90 (59,2)
Moderada (> 25 à < 50)	36 (23,6)
Grave (> 50)	26 (17,2)
Concentração sérica de VD (ng/ml)	
[25 (OH) D] (mediana, min-max)	23,7 (6,7-63,0)
Nível de VD (ng/ml)	
Suficiente (> 30)	36 (23,7)
Insuficiente (21-29)	66 (43,4)
Deficiente (< 20)	50 (32,9)
Nível médio de VD (ng/mL)	
DA leve	24,9 ± 6,3

Continua...

TABELA 1 - PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES INCUÍDOS NA AMOSTRA – Conclusão

DA moderada	23,8 ± 7,5
DA grave	22,4 ± 8,4

Nota: Total de participantes: 152; n = número de participantes; F = feminino; M = masculino; min = mínimo; max = máximo; DA = dermatite atópica; SCORAD = *SCORing Atopic Dermatitis*; *valor em reais (R\$); **salário mínimo = R\$788,00.

TABELA 2 – AVALIAÇÃO CONFORME RESPOSTA CLÍNICA DOS PARTICIPANTES APÓS SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D.

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2
Sexo (F/M)	51 (53,1) / 45 (46,9)	16 (80,0) / 4 (20,0)
Idade na primeira consulta* (mediana, min-max)	6,2 (2,0-13,6)	7,0 (1,6-14,0)
Presença de infecção bacteriana	18 (18,7)	8 (40,0)
Estações do ano		
Inverno	42 (43,7)	9 (45,0)
Primavera	21 (21,8)	7 (35,0)
Verão	16 (16,7)	0 (0)
Outono	17 (17,8)	4(20,0)
Índice de gravidade da DA		
SCORAD (mediana, min-max)	13,9 (0,0-40,0)	37,0 (25,4-63,0)
Gravidade da DA		
Leve (< 25)	95 (98,9)	0 (0)
Moderada (> 25 à < 50)	1 (1,1)	17 (85,0)
Grave (> 50)	0 (0)	3 (15,0)
Concentração sérica de VD (ng/ml)		
[25 (OH) D] (mediana, min-max)	41,7 (7,8-99,1)	22,7 (7,7-40,5)
Nível de VD (ng/ml)		
Suficiente (> 30)	77 (80,2)	5 (25,0)
Insuficiente (21-29)	13 (13,6)	10 (50,0)
Deficiente (< 20)	6 (6,2)	5 (25,0)

Nota: Grupo 1 = 96 participantes que apresentaram melhora clínica após a suplementação de vitamina D; Grupo 2 = 20 participantes que não apresentaram melhora clínica após a suplementação de vitamina D DA = dermatite atópica; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; * idade em anos

TABELA 3 - FATORES QUE INFLUENCIAM NA MELHORA CLÍNICA APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Variável	OR	IC	p
Sexo	4,0940	1,2211-13,7256	0,02
Idade	1,2964	0,7665-2,1925	0,33
Estação do ano	1,1103	0,7291-1,6907	0,62
Fototipo	0,8034	0,4719-1,3680	0,42
Renda familiar	0,9330	0,5131-1,6965	0,82
Uso de filtro solar	0,4977	0,1474-1,6812	0,26
Exposição solar adequada	2,3408	0,7633-7,1783	0,13
Infecção bacteriana secundária	1,8668	0,5411-6,4400	0,32
Teste cutâneo alérgico	1,3230	0,4577-3,8241	0,60
Tratamentos instituídos	2,2339	0,6550-7,6188	0,19

FONTE: O autor (2016).

Nota: Teste cutâneo alérgico = teste cutâneo alérgico de leitura imediata; VD = vitamina D; OR = odds ratio (razão de chances ou razão de possibilidades); IC = intervalo de confiança; p = valor p (probabilidade de significância); Regressão logística multivariada.

GRÁFICO 1 - NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM RELAÇÃO A CLASSIFICAÇÃO INDIVIDUAL DE GRAVIDADE DA DA (SCORAD)

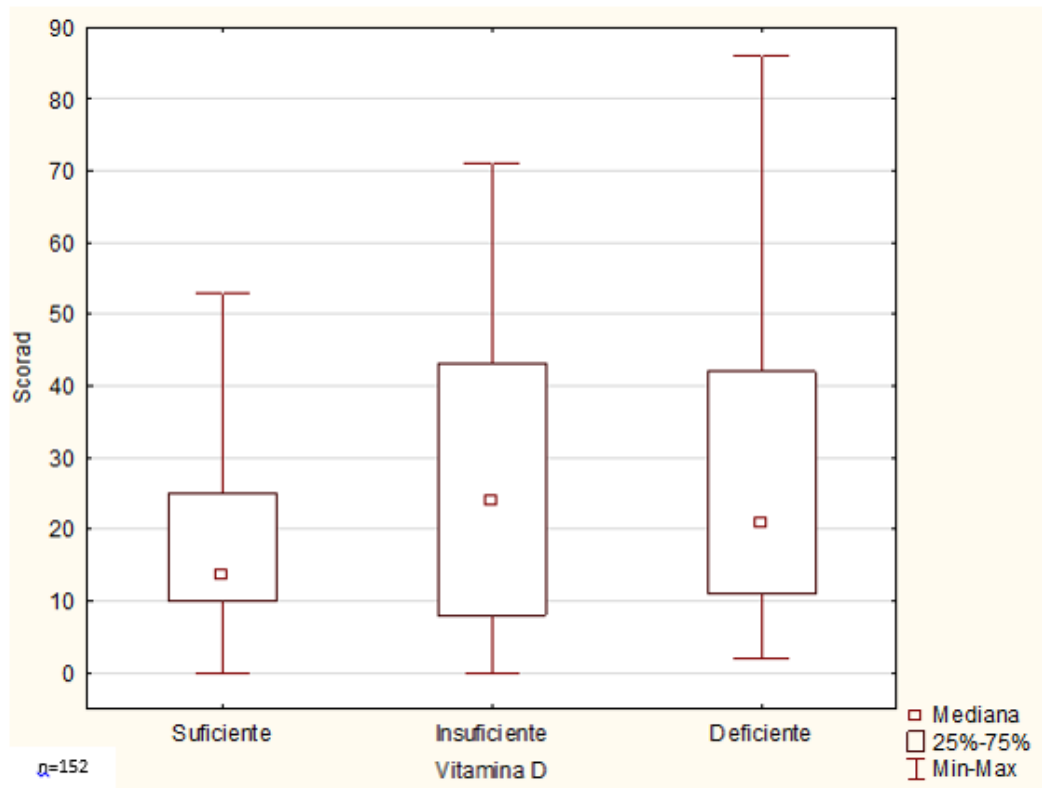


GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO DA GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA PELO VALOR MEDIANO DO SCORAD DOS PARTICIPANTES ANTES E APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

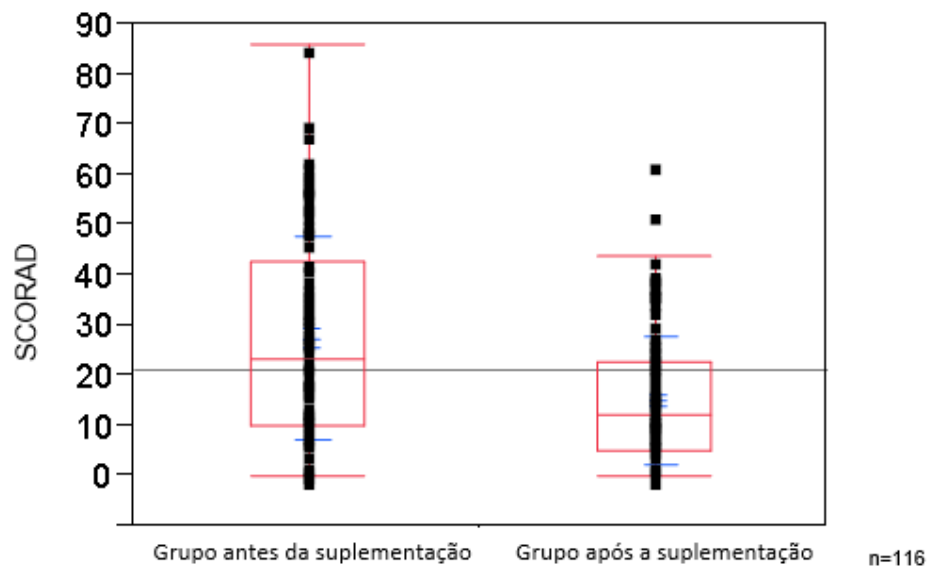
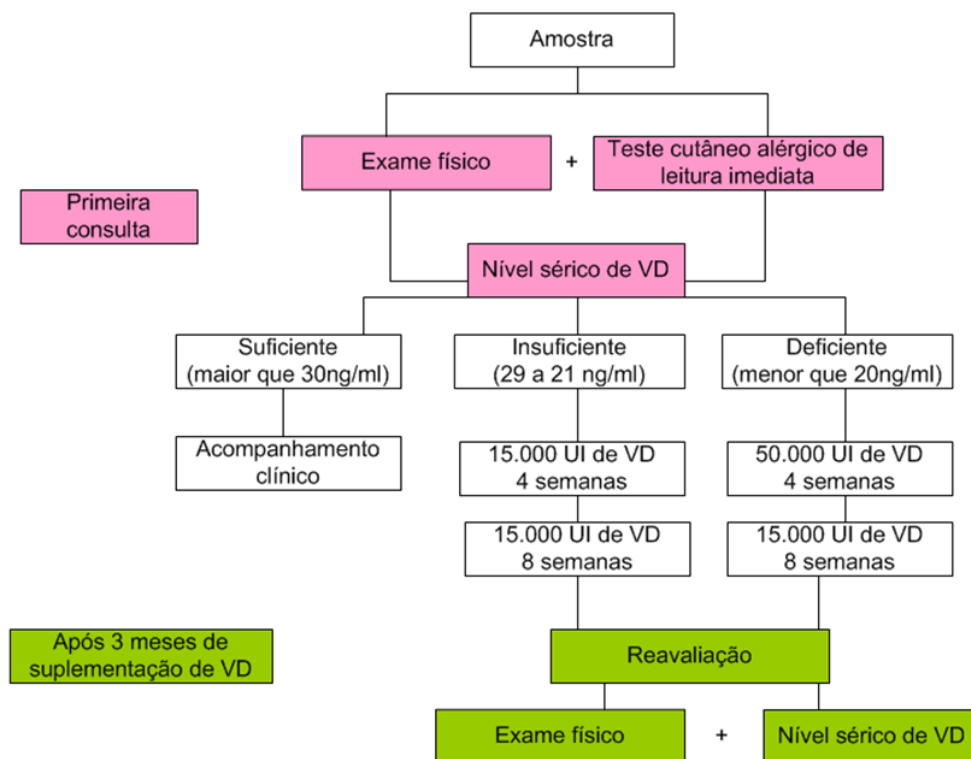
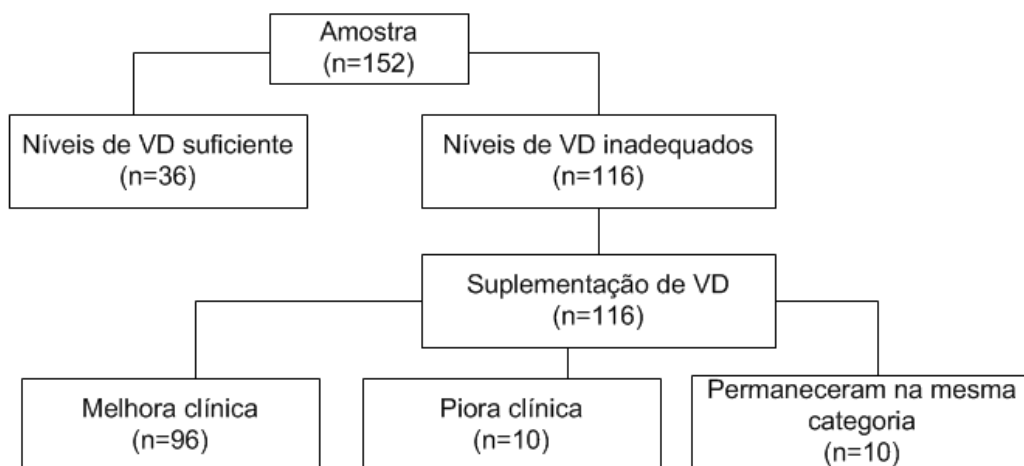


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS E COMPLEMENTARES DOS PARTICIPANTES DURANTE A PESQUISA



Nota: Os quadros selecionados na cor rosa indicam os procedimentos realizados na primeira consulta do paciente; os quadros selecionados na cor verde indicam os procedimentos realizados após três meses da suplementação de vitamina D; VD = vitamina D; UI = unidades internacionais.

FIGURA 2 - FLUXO DE PARTICIPANTES DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E RESPOSTA CLÍNICA APÓS SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA



Nota: VD = vitamina D; Níveis de VD inadequados = valores séricos da vitamina D foram classificados como insuficiente e deficiente.

Trabalhos científicos selecionados para as 50 BOLSAS PARA RESIDENTES do Brasil

PENFIGOIDE BOLHOSO ASSOCIADO À FORMAÇÃO DE MILIA: BRUNSTING PERRY PENFIGOIDE?	LUISE RIBEIRO DALTRIO	RIBEIRAO PRETO	SP	BRASIL
NÓDULO DE SISTER MARY JOSEPH: RELATO DE CASO	MANOELA SARMENTO FREITAS	RIO DE JANEIRO	RJ	BRASIL
ASSOCIAÇÃO ENTRE MICOSE FUNGOIDE E SARCOMA DE KAPOSI EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE	MARIA CAROLINA PRADO FLEURY BARIANI	GOIANIA	GO	BRASIL
INCONTINÊNCIA PIGMENTAR: GENODERMATOSE RARA	MARIA GABRIELA GONÇALVES COURA	SAO JOSE DO RIO PRETO	SP	BRASIL
REJUVENESCIMENTO DE MÃOS COM TÉCNICA COMBO: LUZ INTENSA PULSADA E LASER FRACIONADO NÃO ABLATIVO	MARIANA ISIS WANCZINSKI	JUNDIAI	SP	BRASIL
HEMATIDROSE - "SUOR DE SANGUE" . BIOPSIA EM TEMPO REAL	MARJORIE UBER	CURITIBA	PR	BRASIL
PRURIGO NODULAR DE HYDE COM REGRESSÃO APÓS O USO DE CICLOSPORINA RELATO DE CASO	MICHELLELY DE OLIVEIRA CARVALHO	CURITIBA	PR	BRASIL
PÊNFIGO POR IGA NA INFÂNCIA: RELATO DE CASO	MONIQUE COELHO DALAPICOLA	SAO PAULO	SP	BRASIL
HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL (SÍNDROME DE GOLTZ) – 14 ANOS DE SEGUIMENTO: RELATO DE CASO	PÉTRA PEREIRA SOUSA	MANAUS	AM	BRASIL
FENÔMENO PROZONA EM PACIENTE HIV NEGATIVO	PRISCILA TORTELLI BITENCOURT	RIO DE JANEIRO	RJ	BRASIL
CARCINOMA TRIQUILEMAL - RELATO DE CASO	PRISCILLA KELLY SOARES TORRES BRITO	JOAO PESSOA	PB	BRASIL
RELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D COM A GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA	RENATA ROBL	CURITIBA	PR	BRASIL
SÍNDROME DE PROTEUS: RELATO DE CASO	RITHA DE CÁSSIA CAPELATO ROCHA	PRESIDENTE PRUDENTE	SP	BRASIL
REAÇÃO À DROGA COM ERUPÇÃO TIPO DOENÇA DE GROVER EM PACIENTE COM HEPATITE C CRÔNICA: RELATO DE CASO	ROBERTA DUARTE BEZERRA PINTO	RIO DE JANEIRO	RJ	BRASIL
BANCO DE DADOS ELETRÔNICO COMO FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PORTADORES DE PSORÍASE.	TAIANAH DE ALMEIDA SILVA	BRASILIA	DF	BRASIL
FEOHIFOMICOSE SUBCUTÂNEA POR EXOPHIALA SPINIFERA EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE	TATIANA CRISTINA GIGE	BOTUCATU	SP	BRASIL



CERTIFICADO

Certificamos que


RENATA ROBL


participou do

XX CONGRESSO IBERO LATINOAMERICANO DE DERMATOLOGIA

realizado no Rio de Janeiro - Brasil, de 15 a 18 novembro de 2014.




Omar Lupi
Presidente do XX CILAD 2014
Presidente del XX CILAD 2014


Denise Steiner
Secretária-geral do XX CILAD 2014
Secretaría Geral del XX CILAD 2014




CERTIFICADO


Certificamos que o trabalho científico

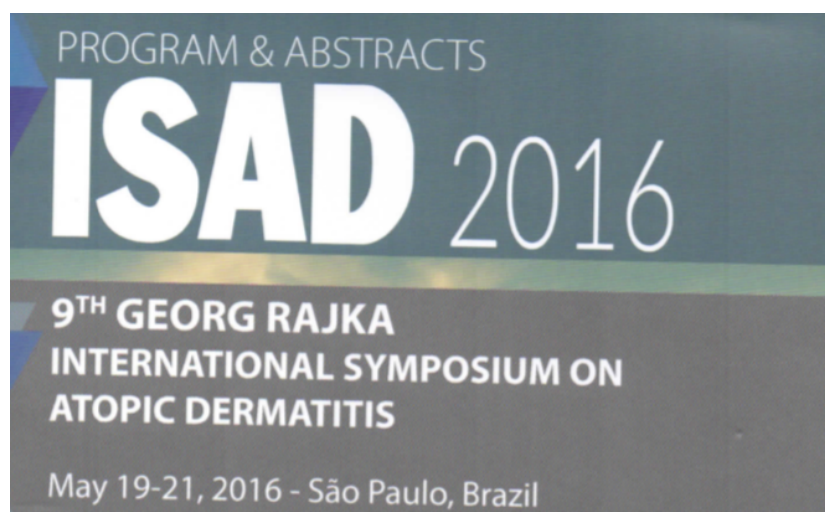
RELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D COM A GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA

RENATA ROBL; MARJORIE UBER; KERSTIN T ABAGGE; MONICA N LIMA; VANIA O CARVALHO
foi aceito para apresentação durante o **XX CONGRESSO IBERO LATINOAMERICANO DE DERMATOLOGIA** realizado no Rio de Janeiro - Brasil, de 15 a 18 novembro de 2014.




Omar Lupi
Presidente do XX CILAD 2014
Presidente del XX CILAD 2014


Denise Steiner
Secretária-geral do XX CILAD 2014
Secretaría General del XX CILAD 2014



THE EFFECTS OF ORAL VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON ATOPIC DERMATITIS: EVALUATION OF 42 CHILDREN IN WINTER MONTHS

Renata Robl, M.D. - Fellow in Pediatric Dermatology at Federal University of Paraná, Division of Pediatric Dermatology, Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brazil. E-mail - natarobl@hotmail.com. Marjorie Uber, M.D. - Fellow in Pediatric Dermatology at Federal University of Paraná, Division of Pediatric Dermatology, Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brazil. E-mail- marjorieu@gmail.com. Monica Nunes Lima, M.D. - Professor at the Division of Pediatrics at Federal University of Paraná, Division of Pediatric Dermatology, Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brazil. Email: monica.lima.ufpr@gmail.com. Kerstin Taniguchi Abagge, M.D. - Professor at the Division of Pediatric Dermatology - Department of Pediatrics - Federal University of Paraná, Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brazil. Email- kerstinabagge@gmail.com. **Vânia Oliveira Carvalho, M.D.** - Professor at the Division of Pediatric Dermatology - Department of Pediatrics - Federal University of Paraná, Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brazil. E-mail: rcarvalho50@hotmail.com

Background: Clinical and epidemiological studies have shown that vitamin D (VD) deficiency may be associated with atopic dermatitis (AD) severity. Some have suggested that VD supplementation promotes changes in immunity and in the integrity of the epidermal barrier, leading to clinical improvement in AD and representing an adjuvant treatment.

Objective: To determine the effects of vitamin D supplementation on the severity of atopic dermatitis.

Methods: A prospective study with patients under 14 years old with AD, selected by convenience, examined from June 2013 to November 2015. Disease severity was determined by the SCORAD (scoring atopic dermatitis) index and classified as mild (score <25), moderate (>25 to <50), or severe (>50). Serum VD levels were classified as sufficient (>30ng/ml), insufficient (29 to 21ng/ml), and deficient (<20ng/ml). Children with VD deficiency were treated with a 50.000 IU capsule of VD, once a week, for 4 weeks and then 15.000 IU capsule of VD, once a week, for 8 weeks. Patients with insufficient VD levels received 15.000 IU capsule of VD, once a week, for 12 weeks. All children and parents received similar education about AD and basic skin care with emollients and topical medications. Statistical analysis included the Wilcoxon and the McNemar tests.

Results: Forty-two patients met the inclusion criteria, and 24 (57.1%) were female. All of them were evaluated for the first time in the winter. Mild, moderate, and severe AD were diagnosed in 28 (66.7%), 8 (19.0%), and 6 (14.3%) children, respectively. No children had sufficient VD levels. Vitamin D deficiency was observed in 27 individuals (64.2%). Of these, 17 (63.0%) presented mild, six (22.2%) moderate, and four (14.8%) severe AD. Sufficient VD levels were found in 15 cases (35.8%), mild in 11 (73.4%), moderate in two (13.3%), and severe in two (13.3%). After supplementation, 35 patients presented mild (83.3%) and seven moderate AD (16.7%). Serum VD levels were classified as sufficient in 24 children (57.1%), insufficient in 14 (33.3%) and deficient in 4 (9.6%). There were no adverse effects. Median VD levels were 37 ng/ml in mild AD and 21 ng/ml in moderate AD.